

А.Т. ЩАСТНЫЙ



ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ИЗМЕНЕНИЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Изучить взаимосвязь выраженности болевого синдрома и экспрессии маркера нервной ткани NF (нейрофиламента) в ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Материал и методы. В исследование включены 45 пациентов с хроническим панкреатитом, требующим хирургического вмешательства в связи с медикаментозно некупирующейся абдоминальной болью. Для оценки болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). О вовлечении нервной ткани судили по экспрессии нейрофиламента в серийных гистологических срезах резецированных в ходе операции участков головки поджелудочной железы, окрашенных с использованием Anti – Neurofilament Monoclonal Antibody (NF). Контрольную группу для морфологического исследования составили 7 образцов поджелудочной железы без патологии сопоставимых по возрасту умерших в результате несчастных случаев.

Результаты. Показатель интенсивности болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом, оцененный по ВАШ, варьировал от 2 до 10 баллов. При этом «слабую боль» (от 1 до 3 баллов) отмечали 4 (9%), «умеренную боль» (4-6 баллов) – 17 (38%), «сильную боль» (7-10 баллов) – 24 (53%) пациента.

Статистическая оценка выраженности болевого синдрома и экспрессии нейрофиламента (NF) – маркера нервной ткани – показала наличие умеренной линейной зависимости ($r=0,3$, $p=0,04$) между показателями ВАШ и интенсивностью экспрессии NF. Исследование выраженности болевого синдрома и процента положительно проэкспрессировавших нервных элементов также продемонстрировало наличие умеренной корреляционной зависимости ($r=0,33$; $p=0,03$).

Заключение. Хронический панкреатит сопровождается развитием болевого синдрома разной интенсивности – от 2 до 10 баллов. При этом интенсивность болевого синдрома, оцененного по ВАШ, ассоциировалась с изменениями качественных характеристик нервной ткани, что подтверждалось высокими показателями экспрессии NF и процента NF положительно проэкспрессировавших нервных элементов при выраженном болевом синдроме.

Ключевые слова: хронический панкреатит, иммуногистохимия, нервная ткань, нейрофиламент, абдоминальная боль, визуально-аналоговая шкала

Objective. To study interrelation between pain syndrome intensity and nerve tissue marker neurofilament (NF) expression in pancreas at chronic pancreatitis.

Methods. The research included 45 patients with chronic pancreatitis who needed surgical intervention because of abdominal pain that could not be stopped by medications. For assessment of a pain syndrome a visual analogue scale (VAS) was used. Involvement of nervous tissue was estimated by a NF expression in the serial histological sections of resected pancreas head stained with Anti-Neurofilament Monoclonal Antibody. Control group for morphological research included 7 pancreas head samples without any pancreas pathology from age comparable people died by accidents.

Results. In patients with chronic pancreatitis the pain syndrome intensity index, estimated by VAS, varied from 2 to 10 points. A "mild pain" (from 1 to 3 points) was noted by 4 (9%), "moderate pain" (4-6 points) – 17 (38%), "severe pain" (7-10 points) – 24 (53%) patients.

Statistical assessment of a pain syndrome intensity and NF expression showed a moderate linear relationship ($r=0,3$, $p=0,04$). The research of a pain syndrome intensity and positively NF-expressing nervous elements percent also showed a moderate correlation ($r=0,33$; $p=0,03$).

Conclusions. Chronic pancreatitis is associated with a different intensity pain syndrome (from 2 to 10 points). At the same time the intensity of the pain syndrome estimated by visual analogue scale (VAS) was associated with nervous tissue qualitative characteristics changes that was confirmed by high rates of NF expression and percent of NF- positively expressing nervous elements at the severe pain syndrome.

Keywords: chronic pancreatitis, immunohistochemistry, nerve tissue, neurofilament, abdominal pain, visual analog scale

Novosti Khirurgii. 2017 Nov-Dec; Vol 25 (6): 567-573

Chronic Pancreatitis: Correlation between Pain Syndrome Intensity and Pancreas Nerve Tissue Changes

A.T. Shchastny

Введение

Болевой синдром доминирует среди клинических проявлений хронического панкреатита (ХП) у 80-90% пациентов [1] и требует оперативного вмешательства у значительной части пациентов. До настоящего времени его этиопатогенез остается окончательно неясным. Согласно современным представлениям, боль при ХП является результатом сочетания увеличения протокового и тканевого давления на нервные элементы и развивающегося неврита [2]. Полагают, что лимфоцитарная инфильтрация окружающей нервные элементы ткани, освобождение провоспалительных цитокинов, активированных ферментов и других повреждающих субстанций оказывают непосредственное воздействие на микроциркуляцию в поджелудочной железе (ПЖ), приводят к повреждению периневрия, изменяют функциональную активность нервных сплетений. С течением заболевания изменение гистоструктуры нервных элементов на фоне хронического воспаления приводит к нарушению передачи импульсов, что, в свою очередь, способствует появлению панкреатической нейропатической боли [2].

Значительное количество исследований ПЖ при ХП посвящено изучению механизмов увеличения площади нервной ткани. При моделировании у животных показано повышение уровня факторов роста нервов, таких как NGF и нейротрофина [3], увеличение удельного веса нервной ткани в ПЖ при ХП по сравнению с нормой. Исследование же гена нейротрофина у пациентов с ХП показало корреляцию уровня его экспрессии с выраженностью болевого синдрома [4].

В ряде работ по хроническому панкреатиту исследовался уровень нейропептидов: нейротрансмиттеров боли CGRP (calcitonin gene-related peptid) и SP (substance P) [5], маркера нейрональной пластичности GAP-43 (growth-associated-protein-43), нейротрофина NGF [3, 4, 6] и одного из его рецепторов TrkA [4], а также их взаимодействие с цитокинами [7, 8, 9]. Исследования в этой области подтверждают нейроиммунный механизм развития болевого синдрома и процесса хронического воспаления при ХП.

Последние исследования по изучению субстанции P (SP) направлены на изучение влияния этого нейропептида на ванилоидные рецепторы (VR1) чувствительных нервов [10]. М.М. Hutter et al. отметили способность чувствительных нервов ПЖ к передаче сигнала через каналы TRPV1 (transient receptor potential

V1), что вызывает активацию и прогрессирование воспалительного процесса [11]. Показана корреляция увеличения активированных VR1 с интенсивностью болевого синдрома у пациентов с ХП и раком ПЖ [12].

Таким образом, раскрытие патогенеза развития болевого синдрома при ХП является на сегодня одной из главных проблем. До сих пор остаются до конца не изученными точные механизмы изменения качественных и количественных характеристик нервной ткани, нейроиммунного взаимодействия и их роль в развитии и поддержании абдоминальной боли

Цель. Изучить взаимосвязь выраженности болевого синдрома и экспрессии маркера нервной ткани NF (нейрофиламента) в ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов, которым была выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы в Витебском областном научно-практическом центре «Хирургия заболеваний печени и поджелудочной железы». Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы с медикаментозно некупирующей абдоминальной болью или осложнениями, требующими хирургического вмешательства. Из исследования исключались пациенты в случае:

- нарушения по различным причинам основных позиций протокола обследования и лечения;

- установления в результате обследования и лечения (до операции, интраоперационно или после операции на основании гистологического исследования) другого тяжелого заболевания (например, рака поджелудочной железы, цирроза печени и др.);

- наличия крайних, декомпенсированных форм сопутствующей патологии, способных оказывать влияние на результаты исследования.

Соотношение женщин и мужчин было 1:5,4. По возрасту все пациенты были разделены на 4 группы: I группа – до 30 лет, II группа – 31-40 лет, III группа – 41-50 лет, IV группа – старше 50 лет.

Продолжительность заболевания, по данным анамнеза, варьировала от 2,5 месяцев до 10 лет; только трое пациентов указывали на продолжительность заболевания до 1 года. Комплексное обследование пациентов до

операции включало в себя: клиническое исследование, лабораторные показатели, инструментальное обследование, исследование качества жизни пациента и интенсивности болевого синдрома. Для оценки болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу, включающую 11 пунктов от 0 («боли нет») до 10 («худшая боль, какую можно представить») и признанную наиболее удобным методом в клинической практике [13].

Материалом для морфологического исследования являлись участки резецированной поджелудочной железы, взятые интраоперационно во время резекции головки поджелудочной железы. Контрольную группу составили 7 образцов поджелудочной железы без патологии, полученных в отделении общей патологии Управления Государственного комитета судебных экспертиз РБ по Витебской области от сопоставимых по возрасту умерших в результате несчастных случаев.

Для оценки изменений нервной ткани серийные срезы окрашивали иммуногистохимически с использованием Anti – Neurofilament Monoclonal Antibody (NF) без разведения (DAKO, Glostrup, Denmark). При проведении морфометрического исследования использовали компьютерную систему анализа изображений (микроскоп Leica DM 2000 с цифровой камерой и лицензионной программой Leica Application Suite, Version 3.6.0).

Статистика

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для оценки характера распределения полученных данных

использовали критерий Шапиро-Уилка (W). В связи с тем, что анализируемые выборки имели характер распределения, отличный от нормального, применялись методы непараметрического анализа. Количественные признаки представлены как медиана (верхняя граница 1-го квартиля выборки – верхняя граница 3-го квартиля выборки). Для проверки достоверных различий между группами использовали критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равными 5% ($p < 0,05$).

Результаты

При оценке болевого синдрома до оперативного вмешательства у пациентов с хроническим панкреатитом по ВАШ показатель интенсивности болевого синдрома варьировал от 2 до 10 баллов. Показатель «слабая боль», т.е. от 1 до 3 баллов, был у 4 (9%) человек. «Умеренную боль» (4-6 баллов) отметили 17 (38%) пациентов, а «сильная боль» (7-10 баллов) беспокоила 24 (53%) обследованных.

Согласно данным программного анализа изображений серийных срезов образцов поджелудочной железы, окрашенных с помощью моноклональных антител к нейрофиламенту, и попарного сравнения морфометрических показателей нервной ткани исследуемой и контрольной групп выявлено статистически значимое различие суммарной площади нервной ткани в 1 мм^2 ($U=9$, $p < 0,001$) и площади положительно проэкспрессировавших нервных элементов в 1 мм^2 ($U=25$, $p=0,002$) (рис. 1).

Статистическая оценка процента положительно проэкспрессировавших нервных элементов также показала значимое различие

Рис. 1. Распределение показателей нервной ткани в образцах поджелудочной железы при хроническом панкреатите (группа 1) и контрольной группе (группа 2). А – суммарная площадь нервной ткани в 1 мм^2 , Б – площадь положительно NF проэкспрессировавших нервных элементов в 1 мм^2 .

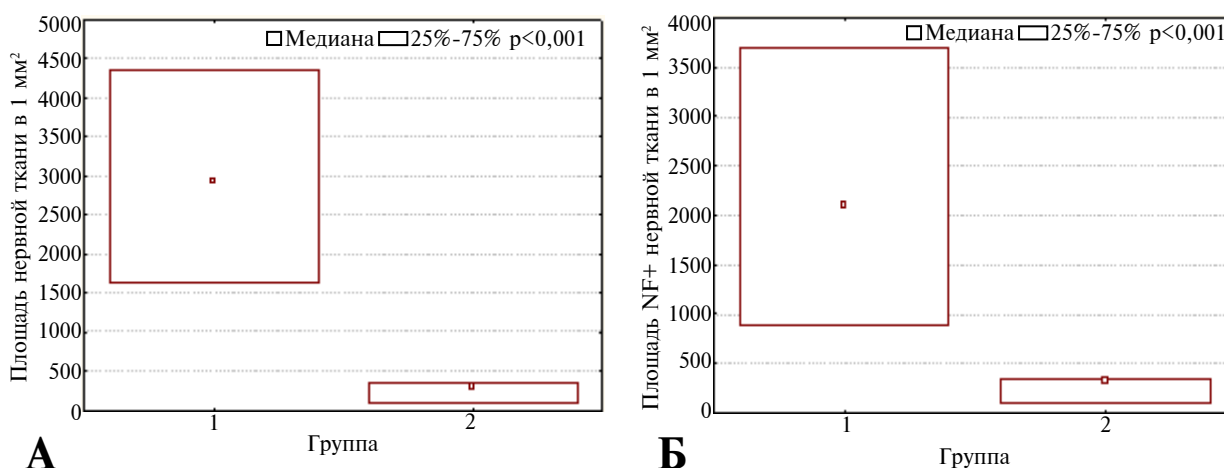


Таблица 1

Результаты исследования суммарной площади нервной ткани в 1 мм² у пациентов с ХП с разной интенсивностью болевого синдрома

Интенсивность болевого синдрома	Медиана (Ме)	95% ДИ	LQ-UQ
Слабая боль	5342,88	454,39-17849,67	1131,91-11458,42
Умеренная боль	3329,38	1638,88-3833,08	1638,88-4179,46
Сильная боль	2806,32	1898,56-3804,67	1883,93-4391,69

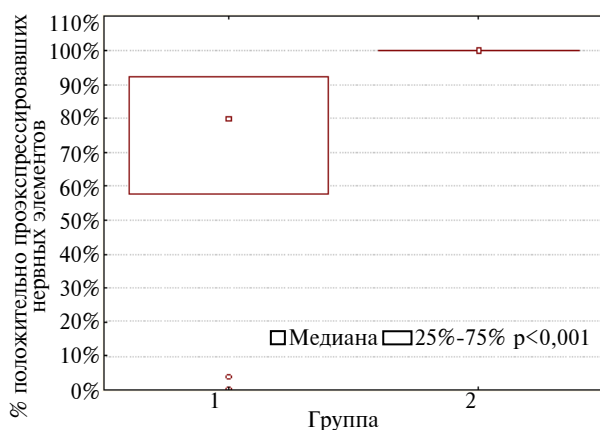


Рис. 2. Распределение процента положительно проэкспрессировавших нервных элементов в образцах поджелудочной железы при хроническом панкреатите (группа 1) и в контрольной группе (группа 2).

в образцах поджелудочной железы при хроническом панкреатите и без патологии ($U=5$, $p<0,001$) (рис. 2).

Статистический анализ интенсивности экспрессии NF показал значимое снижение показателя в образцах поджелудочной железы при хроническом панкреатите ($U=18$, $p<0,001$).

Исследование суммарной площади нервной ткани в 1 мм² у пациентов с разной интенсивностью болевого синдрома показало, что площадь нервной ткани поджелудочной железы не определяла выраженность болевого синдрома. В частности, медиана суммарной площади нервной ткани в 1 мм² поджелудочной железы у пациентов с выраженным болевым синдромом была меньше, чем у пациентов со слабой болью (таблица 1). Сопоставление выраженности болевого синдрома и суммарной площади нервной ткани в 1 мм² не выявило статистически значимых различий ($p=0,55$) (рис. 3).

Оценка площади положительно NF проэкспрессировавших нервных элементов в 1 мм² у пациентов с разной выраженностью

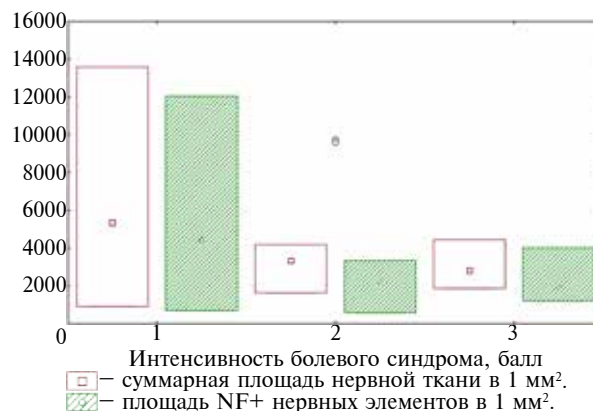


Рис. 3. Сравнение показателей нервной ткани в зависимости от выраженности болевого синдрома у пациентов при хроническом панкреатите: 1 – «слабая боль», 2 – «умеренная боль», 3 – «сильная боль».

болевого синдрома показала, что нарастание интенсивности боли сопровождалось увеличением данного показателя (таблица 2). Однако при статистической обработке полученных данных значимых различий выявлено не было ($p=0,74$) (рис. 3).

Определение наличия взаимосвязи качественных изменений нервной ткани поджелудочной железы и выраженности болевого синдрома продолжили сопоставлением показателя ВАШ и интенсивности экспрессии NF. Проведенный корреляционный анализ показал наличие умеренной линейной зависимости ($r=0,3$; $p=0,04$) между показателями (рис. 4).

В свою очередь, исследование процента положительно NF-проэкспрессировавших нервных элементов и выраженности болевого синдрома также продемонстрировало наличие умеренной корреляционной зависимости ($r=0,33$; $p=0,03$) (рис. 5).

Обсуждение

Нейрофиламенты экспрессируются исклю-

Таблица 2

Результаты исследования площади положительно проэкспрессировавших нервных элементов в 1 мм² у пациентов с ХП с разной интенсивностью болевого синдрома

Интенсивность болевого синдрома	Медиана (Ме)	95% ДИ	LQ-UQ
Слабая боль	917,31	151,04-16443,26	505,32-5019,22
Умеренная боль	2204,91	571,24-2363,95	571,24-3341,83
Сильная боль	2280,45	1222-3920,78	1216,60-3805,63

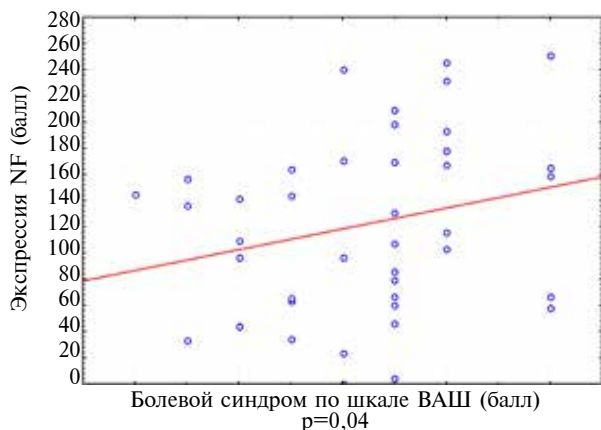


Рис. 4. Корреляционная зависимость интенсивности экспрессии NF и выраженности болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом.

чительно в нейрональных клетках и являются наиболее широко представленными структурными белками в мотонейронах. Они необходимы для правильной регуляции диаметра аксона и функционирования аксонального транспорта [14]. В связи с этим нарушение строения нейрофиламентов может изменять структуру всего комплекса цитоскелета аксонов и тем самым влиять на функционирование как аксона, так и нейрона в целом, приводя к развитию нейродегенеративных заболеваний [15].

NF – маркер зрелых и нервных элементов без дегенеративных изменений. По изменению характера его экспрессии, в том числе в поджелудочной железе, можно судить о вовлечении нервной ткани в патологический процесс. Проведенное нами исследование экспрессии данного маркера показало, что количественные изменения нервной ткани, в частности, суммарная площадь нервной ткани в 1мм^2 и площадь положительно NF проэкспрессировавших нервных элементов в 1мм^2 , не ассоциировались с интенсивностью болевого синдрома. В то же время выраженность болевого синдрома соотносилась с высокими показателями экспрессии NF и процента положительно NF проэкспрессировавших нервных элементов, что может свидетельствовать о качественных изменениях нервной ткани и их роли в патогенезе болевого синдрома при хроническом панкреатите.

Выводы

1. Хронический панкреатит сопровождается развитием болевого синдрома разной интенсивности – от 2 до 10 баллов. Показатель «слабая боль» (от 1 до 3 баллов) отмечался у 4 (9%), «умеренная боль» (4-6 баллов) – у 17 (38%), «сильная боль» (7-10 баллов) – у 24

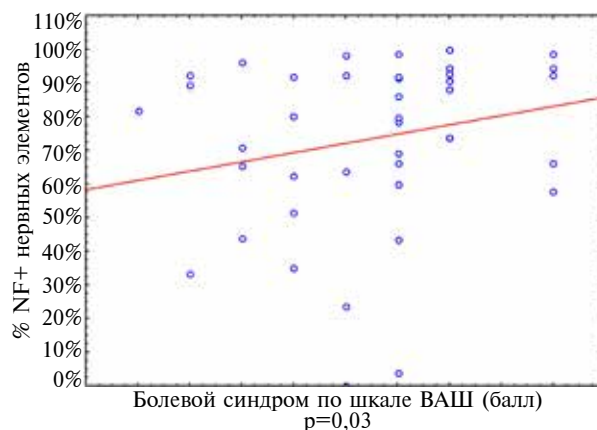


Рис. 5. Корреляционная зависимость процента положительно NF проэкспрессировавших нервных элементов и выраженности болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом.

(53%) обследованных пациентов.

2. Изменения качественных характеристик нервной ткани ассоциировались с интенсивностью болевого синдрома, оцененного по ВАШ, что подтверждается высокими показателями экспрессии NF и процента NF положительно проэкспрессировавших нервных элементов при выраженном болевом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teo K, Johnson MH, Truter S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Pain assessment in chronic pancreatitis: A comparative review of methods. *Pancreatology*. 2016 Nov-Dec;16(6):931-39. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.006.
2. Talukdar R, Reddy DN. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 14; 19(38): 6319-28. Published online 2013 Oct 14. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.631.
3. Toma H, Winston J, Micci MA, Shenoy M, Pasricha PJ. Nerve growth factor expression is up-regulated in the rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000 Nov;119(5):1373-81. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19264.
4. Friess H, Zhu ZW, di Mola FF, Kulli C, Graber HU, Andren-Sandberg A, Zimmermann A, Korc M, Reinshagen M, Büchler MW. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 1999 Nov;230(5):615-24.
5. Mascetta G, di Mola FF, Tavano F, Selvaggi F, Giese N, Bassi C, Büchler MW, Friess H, di Sebastiano P. Substance P and neprilysin in chronic pancreatitis. *Eur Surg Res*. 2012;48(3):131-38. doi: 10.1159/000337869.
6. Zhu Y, Colak T, Shenoy M, Liu L, Pai R, Li C, Mehta K, Pasricha PJ. Nerve growth factor modulates TRPV1 expression and function and mediates pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):370-77. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.046.
7. Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *JOP*. 2011 Jul 8;12(4):389-94. doi: 10.6092/1590-8577/3226.

8. Michalski CW, Shi X, Reiser C, Fachinger P, Zimmermann A, Büchler MW, Di Sebastiano P, Friess H. Neurokinin-2 receptor levels correlate with intensity, frequency, and duration of pain in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2007 Nov;246(5):786-93.
9. Farkas G Jr, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G, Mándi Y. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2007 Mar;18(1):31-37.
10. Wick EC, Hoge SG, Grahn SW, Kim E, Divino LA, Grady EF, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide, and substance P mediate nociception in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 May;290(5):G959-69.
11. Hutter MM, Wick EC, Day AL, Maa J, Zerega EC, Richmond AC, Jordan TH, Grady EF, Mulvihill SJ, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid (TRPV-1) promotes neurogenic inflammation in the pancreas via activation of the neurokinin-1 receptor (NK-1R). *Pancreas.* 2005 Apr;30(3):260-65.
12. Liddle RA. The role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) channels in pancreatitis. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Aug;1772(8):869-78.
13. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Roseland LA, Romundstad L, Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
14. Yuan A, Rao MV, Sasaki T, Chen Y, Kumar A, Veeranna, Liem RKH, Eyer J, Peterson AC, Julien JP, Nixon RA. α -internexin is structurally and functionally associated with the neurofilament triplet proteins in the mature CNS. *J Neurosci.* 2006;26(39). doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2580-06.2006>.
15. Gnanapavan S, Grant D, Pryce G, Jackson S, Baker D, Giovannoni G. Neurofilament a biomarker of neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. *Autoimmunity.* 2012 Jun;45(4):298-303. doi: 10.3109/08916934.2012.654865.
- Reinshagen M, Büchler MW. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1999 Nov;230(5):615-24.
5. Mascetta G, di Mola FF, Tavano F, Selvaggi F, Giese N, Bassi C, Büchler MW, Friess H, di Sebastiano P. Substance P and neprilysin in chronic pancreatitis. *Eur Surg Res.* 2012;48(3):131-38. doi: 10.1159/000337869.
6. Zhu Y, Colak T, Shenoy M, Liu L, Pai R, Li C, Mehta K, Pasricha PJ. Nerve growth factor modulates TRPV1 expression and function and mediates pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):370-77. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.046.
7. Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *JOP.* 2011 Jul 8;12(4):389-94. doi: 10.6092/1590-8577/3226.
8. Michalski CW, Shi X, Reiser C, Fachinger P, Zimmermann A, Büchler MW, Di Sebastiano P, Friess H. Neurokinin-2 receptor levels correlate with intensity, frequency, and duration of pain in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2007 Nov;246(5):786-93.
9. Farkas G Jr, Hofner P, Balog A, Takács T, Szabolcs A, Farkas G, Mándi Y. Relevance of transforming growth factor-beta1, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in patients with chronic pancreatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2007 Mar;18(1):31-37.
10. Wick EC, Hoge SG, Grahn SW, Kim E, Divino LA, Grady EF, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide, and substance P mediate nociception in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 May;290(5):G959-69.
11. Hutter MM, Wick EC, Day AL, Maa J, Zerega EC, Richmond AC, Jordan TH, Grady EF, Mulvihill SJ, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential vanilloid (TRPV-1) promotes neurogenic inflammation in the pancreas via activation of the neurokinin-1 receptor (NK-1R). *Pancreas.* 2005 Apr;30(3):260-65.
12. Liddle RA. The role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) channels in pancreatitis. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Aug;1772(8):869-78.
13. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Roseland LA, Romundstad L, Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
14. Yuan A, Rao MV, Sasaki T, Chen Y, Kumar A, Veeranna, Liem RKH, Eyer J, Peterson AC, Julien JP, Nixon RA. α -internexin is structurally and functionally associated with the neurofilament triplet proteins in the mature CNS. *J Neurosci.* 2006;26(39). doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2580-06.2006>.
15. Gnanapavan S, Grant D, Pryce G, Jackson S, Baker D, Giovannoni G. Neurofilament a biomarker of neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. *Autoimmunity.* 2012 Jun;45(4):298-303. doi: 10.3109/08916934.2012.654865.

REFERENCES

1. Teo K, Johnson MH, Truter S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Pain assessment in chronic pancreatitis: A comparative review of methods. *Pancreatol.* 2016 Nov-Dec;16(6):931-39. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.006.
2. Talukdar R, Reddy DN. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol.* 2013 Oct 14; 19(38): 6319-28. Published online 2013 Oct 14. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.631.
3. Toma H, Winston J, Micci MA, Shenoy M, Pasricha PJ. Nerve growth factor expression is up-regulated in the rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000 Nov;119(5):1373-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19264>.
4. Friess H, Zhu ZW, di Mola FF, Kulli C, Graber HU, Andren-Sandberg A, Zimmermann A, Korc M,

Address for correspondence

210023, Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze ave., 27,
EE "Vitebsk State Medical University",
Department of Surgery
of the Faculty of Advanced Training and Retraining,

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
кафедра хирургии ФПК и ПК,

тел. раб.: +375 29 654-45-99,
e-mail: anato11961@bk.ru,
Щастный Анатолий Тадеушевич

Tel.: +375 29 654-45-99,
E-mail: anato11961@bk.ru,
Anatoliy T. Shchastny

Сведения об авторах

Щастный А.Т., д.м.н., доцент, ректор УО «Витебский государственный медицинский университет».

Information about the authors

Shchastny A.T., MD., Ass.Professor, Rector of the Vitebsk State Medical University

Информация о статье

*Поступила 14 мая 2017 г.
Принята в печать 7 августа 2017 г.
Доступна на сайте 6 ноября 2017 г.*

Article history

*Arrived 14 May 2017
Accepted for publication 7 August 2017
Available online 6 November 2017*
