

## РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Алимбекова Л.У., Сабирова Р.А.

Ташкентская медицинская академия

### Аннотация

Острый панкреатит является серьезным заболеванием поджелудочной железы, характеризующийся воспалением тканей и потенциально опасными осложнениями. До сих пор учёными не определены точные механизмы патофизиологии острого панкреатита (ОП) и не сформулирован определённый алгоритм лечения. В данной статье, мы рассмотрим данные, свидетельствующие о роли макрофагов и нейтрофилов в развитии патогенетических изменений при остром панкреатите.

*Ключевые слова: острый панкреатит, макрофаги, нейтрофилы, патогенез.*

## O`TKIR PANKREATIT PATOGENEZIDA MAKROFAGLAR VAZIFASI

Alimbekova L.U., Sabirova R.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

### Annotatsiya

O'tkir pankreatit-bu oshqozon osti bezining jiddiy kasalligi bo'lib, to'qimalarning yallig'lanishi va potentsial xavfli asoratlar bilan tavsiflanadi. Hozirgacha olimlar o'tkir pankreatit (OP) patofiziologiyasining aniq mexanizmlarini hamda muayyan davolash algoritmini shakllantirmadilar ishlab chiqilmagan. Ushbu maqolada biz makrofaglar va neytrofillarning o'tkir pankreatitdagi patogenetik o'zgarishlarning rivojlanishidagi vazifasi ma'lumotlarini ko'rib chiqamiz.

*Kalit so'zlar: o'tkir pankreatit, makrofaglar, neytrofillar, patogenez.*

## ROLE OF MACROPHAGES IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

Alimbekova L.U., Sabirova R.A.

Tashkent Medical Academy

### Abstract

Acute pancreatitis is a serious pancreatic disease characterized by tissue inflammation and potentially dangerous complications. Until now, scientists have not defined the exact mechanisms of pathophysiology of acute pancreatitis (OP) and has not formulated a certain treatment algorithm. In this article, we consider the evidence on the role of macrophages and neutrophils in the development of pathogenetic changes in acute pancreatitis.

*Keywords: acute pancreatitis, macrophages, neutrophils, pathogenesis.*

**Введение.** Острый панкреатит является наиболее распространенным заболеванием ЖКТ приводящий к наибольшему числу госпитализации больных. Диагноз «Острого панкреатита» ставится только при присутствии не менее двух из трёх критериев (согласно обновлённой классификации Атланты) [1].

Этими критериями могут являться:

- боль в верхней части брюшной полости;
- троекратное повышение активности амилазы или липазы в сыворотке чем по сравнению с нормой;
- характерные признаки при компьютерной томографии и других методах исследования: у взрослых: компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ); у детей КТ, МРТ или в некоторых случаях трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТУИ) [2, 3].

**Цель.** Провести анализ данных провоспалительной и противовоспалительных механизмов макрофагов и нейтрофилов при развитии острого панкреатита.

**Материалы и методы.** Были использованы научные статьи из журналов PubMed, National Library of Medicine, Проблемы эндокринологии, Ожирение и метаболизм.

**Результаты и обсуждения.** Клиническая картина острого панкреатита характеризуется эпигастральной и обширной болью в животе (80–95%), тошнотой и рвотой (40–80%), вздутием живота, гипертермией, одышкой, раздражительностью и нарушением сознания, снижением сатурации, учащённым дыханием, ускорением частоты сердечных сокращением, снижением артериального давления, напряжением живота, кишечной непроходимость и иногда снижением мочеобразования (олигоурия) [4].

В последние годы показатель заболеваемости острым панкреатитом неуклонно продолжает расти. В среднем во всем мире от 5 до 100 новых случаев заболевания регистрируется ежегодно. Однако, показатель заболеваемости острым панкреатитом высока в странах Северной Европы, Восточной Европы и Северной Америки, и относительно ниже в странах Восточной Африки и Южной Америки. В то время как заболеваемость растёт в Северной Америке и Европе, она остается стабильной в Азии [5, 6].

Наиболее распространенными причинами АП являются желчные камни (40–70%) и алкоголь (25–35%). Распространенность этих этиологических факторов может варьироваться в зависимости от географических, демографических и генетических факторов. Другие причины включают гипертриглицеридемию (ГТГ), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), лекарства, инфекционные агенты, гиперкальцемию, генетические варианты, токсины, курение, травмы, опухоли, некоторые хирургические процедуры, анатомические и физиологические нарушения поджелудочной железы.

При остром панкреатите ранняя активация, включает цитоплазматическую реакцию кальция на ишемию поджелудочной железы (причиной которой могут стать лекарственный панкреатит, метаболиты желчных кислот, алкоголь и т.д.) [7]. Это нарушение приводит к преждевременной внутрипанкреатической активации трипсиногена с образованием трипсина [8].

После чего трипсин начинает каскад активации других протеаз, приводя к большему повреждению клеток поджелудочной железы. Тем не менее, недавние исследования показывают, что многогранная парадигма должна, состоять из нескольких параллельных независимых путей, объясняющих повреждение поджелудочной железы [9]. Пути активации ферментов и воспалительный путь, оба пути считаются достаточными для того, чтобы вызвать острый панкреатит [10]. Однако их связь до сих пор не ясна. Относительное участие путей активации ферментов и воспалительных путей является одним из центральных вопросов в патофизиологии острых панкреатитов в настоящее время, и необходимы дополнительные исследования для уточнения их взаимодействия.

При повреждении ацинарных клеток ПЖ под действием эндотоксинов, ими выделяются такие провоспалительные, биологически активные вещества как: различные нейропептиды, эндогенные циклические пероксиды, клеточные компоненты [11–13].

В первую очередь после соответствующего повреждения клеток поджелудочной железы, первыми активируются нейтрофилы и моноциты, после них тучные клетки и Т-клетки иммунной системы [14].

Во время ОП набор и активация панкреатических макрофагов, и их взаимодействие с панкреатическими ацинарными клетками способствуют возникновению и прогрессиро-

ванию панкреатита посредством ряда сложных механизмов [15]. Прежде всего, различные патологические стимулы вызывают преждевременную секрецию трипсиногена и активацию воспалительного сигнального пути NF-κB, что в конечном итоге приводит к повреждению панкреатических ацинарных клеток [16].

Усиление секреции цитокинов и хемокинов, способствует увеличению АФК (активных форм кислорода), НАДФ и усилению провоспалительного механизма действия нейтрофилов и их внуклеточных медиаторов, лизосомальных ферментов [17-20] и содействия активации трипсиногена [21]. Доказано что нейтрофилы и моноциты, обладают и про воспалительным и противовоспалительным эффектом при остром панкреатите [21-23], а также профибровоспалительным свойством [24], однако тучные клетки, наоборот, способствуют наименее благоприятному эффекту [25].

Количество, активация и режим поляризации макрофагов определяют тяжесть ОП. Поэтому макрофаги стали потенциальными терапевтическими мишенями для ОП. Основываясь на характеристиках рекрутинга, пролиферации и поляризации макрофагов, исследователи изучили фармакотерапию, нацеленную на макрофаги с точки зрения ингибирования рекрутинга воспалительных макрофагов, истощения запасов макрофагов и корректировки режима поляризации макрофагов.

Использование лекарственных препаратов для истощения макрофагов является прекрасным методом изучения функции макрофагов и лечения заболеваний, вызванных инфильтрацией макрофагов. Макрофаги участвуют в развитии ОП от местного воспаления поджелудочной железы до системного мультисистемного и мультиорганного поражения. Действительно, степень повреждения поджелудочной железы во время ОП коррелирует с количеством инфильтрированных макрофагов [26]. Лекарственное истощение макрофагов может лечить ОП и связанные с ним осложнения.

#### Использованная литература:

1. Am Fam Physician. 2022; 106(1):44-50. Copyright © 2022 American Academy of Family Physicians;
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111;
3. Working Group IAPAAPAG IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063;
4. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, et al. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(1):24–36;
5. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122–134.;
6. Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):332;
7. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(5):507–15;
8. Gaisano HY, Gorelick FS. New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2040–4., Steer ML. Search for the trigger mechanism of pancreatitis. *Gastroenterology*. 1984;86(4):764–6;

9. Ji B, Logsdon CD. Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(6):1972-5;
10. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(5):507-15;
11. PJ, Papachristou GL. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*-2019-16(8):479–96;
12. arreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut* -2021- 70(1):194–203;
13. Peng C, Li Z, Yu X. The role of pancreatic infiltrating innate immune cells in acute pancreatitis. *Int J Med Sci* (2021) 18(2):534–45;
14. Weisberg SP, Carpenter DJ, Chait M, Dogra P, Gartrell-Corrado RD, Chen AX, Campbell S, Liu W, Saraf P, Snyder ME, Kubota M, Danzl NM, Schrope BA, Rabadan R, Saenger Y, Chen X, Farber DL. Tissue-Resident Memory T Cells Mediate Immune Homeostasis in the Human Pancreas through the PD-1/PD-L1 Pathway. *Cell Rep*. 2019 Dec 17;29(12):3916-3932.e5;
15. Jeffrey W. Pollard, The Yolk Sac Feeds Pancreatic Tumors, *Immunity*, Volume 47, Issue 2, 2017, Pages 217-218;
16. A. Son, M. Ahuja, D.M. Schwartz, A. Varga, W. Swaim, N. Kang, J. Maleth, D.M. Shin, S. M uallem Ca(2+) influx channel inhibitor SARAF protects mice from acute pancreatitis *Gastroenterology*, 157 (6) (2019), pp. 1660-1672;
17. Yu JH, Lim JW, Kim H. Pancreatitis-associated protein-1 suppresses apoptosis in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells in response to nuclear factor-kappa B activation. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Dec;70(6);
18. Belambri SA, Rolas L, Raad H, Hurtado-Nedelec M, Dang PM, El-Benna J. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits. *Eur J Clin Invest*. 2018 Nov;48 Suppl 2:e12951;
19. John DS, Aschenbach J, Kruger B, Sendler M, Weiss FU, Mayerle J, et al. Deficiency of cathepsin c ameliorates severity of acute pancreatitis by reduction of neutrophil elastase activation and cleavage of e-cadherin. *J Biol Chem* (2019) 294(2):697–707;
20. Ishqi HM, Ali M, Dawra R. Recent advances in the role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Clin Exp Med*. 2023 Dec;23(8):4107-4122;
21. Hirota M, Ohmuraya M, Hashimoto D, Suyama K, Sugita H, Ogawa M. Roles of Autophagy and Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor in Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2020 Apr;49(4):493-497;
22. Wan J, Ren Y, Yang X, Li X, Xia L, Lu N. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8:565758;
23. Son A, Ahuja M, Schwartz DM, Varga A, Swaim W, Kang N, Maleth J, Shin DM, Muallem S. Ca<sup>2+</sup> Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Dec;157(6):1660-1672.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.042;
24. Liu G, Zhai X, Zhou H, Yang X, Zhang N, Tai G, Ni W. The combination of maltose-binding protein and BCG-induced Th1 activation is involved in TLR2/9-mediated upregulation of MyD88-TRAF6 and TLR4-mediated downregulation of TRIF-TRAF3. *Cell Immunol*. 2018 Mar;325:56-63;
25. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 14;26(18):2187-2193;