

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА НА СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

А.М. ХАДЖИБАЕВ, М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г. МИРЗАКУЛОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

PATHOGENETIC ASPECTS OF ACUTE PANCREATITIS AT THE SUB-CELLULAR LEVEL

A.M. KHADJIBAEV, M.D. URAZMETOVA, F.A. KHADJIBAEV, A.G. MIRZAKULOV

Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

В основе патогенеза острого панкреатита (ОП) лежит каскад реакций иммунологического воспаления за счет дисфункции важных структур на субклеточном уровне. На ранней стадии ОП чрезмерная активация лейкоцитов и последующее высвобождение воспалительного медиатора имеют решающее значение для развития ранней органной недостаточности. Независимо от причины, триггерные события приводят к преждевременной активации протеаз поджелудочной железы одновременно с активацией лизосомальных ферментов. Иницирующие события панкреонекроза, включая активацию зимогена и гибель клеток, происходят в ацинарных клетках поджелудочной железы (РАС), где также отмечается самый ранний иммунный ответ в виде активации циркулирующих иммунных клеток, что запускает системный воспалительный ответ. Необходимо дальнейшее углубленное изучение патофизиологических нарушений на субклеточном уровне для целенаправленной и эффективной терапии ОП.

Ключевые слова: панкреатит, панкреонекроз, патогенез, иммунитет, субклеточные структуры.

The pathogenesis of acute pancreatitis (AP) is based on a cascade of reactions of immunological inflammation due to dysfunction of important structures at the subcellular level. At an early stage of AP, excessive activation of leukocytes and the subsequent release of an inflammatory mediator are crucial for the development of early organ failure. Regardless of the cause, trigger events lead to premature activation of pancreatic proteases simultaneously with the activation of lysosomal enzymes. The initiating events of pancreatic necrosis, including zymogen activation and cell death, occur in the pancreatic acinar cells (PAC), where the earliest immune response is also noted in the form of activation of circulating immune cells, which triggers a systemic inflammatory response. Further in-depth study of pathophysiological disorders at the subcellular level is necessary for targeted and effective therapy of AP.

Keywords: pancreatitis, pancreatic necrosis, pathogenesis, immunity, subcellular structures.

00000000000000000000000000000000

Заболевания поджелудочной железы – это группа заболеваний, которые могут поражать как экзокринную, так и эндокринную часть органа, с разной степенью тяжести и, в целом, с различным прогнозом. К ним относятся диабет, острый и хронический панкреатит и рак поджелудочной железы, отдельные заболевания, которые, однако, могут стать строго коррелированными, поскольку диабет может развиваться как следствие острого и хронического панкреатита, а пациенты с диабетом представляют повышенный риск развития острого панкреатита [1].

В последние годы заболеваемость острым панкреатитом (ОП) во всем мире увеличилась и колеблется в зависимости от региона от 4,9 до 73,4 (в среднем 34) случаев на 100 тыс. во всем мире [2]. Панкреонекроз (ПН) – это наличие очаговой или диффузной нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы или перипанкреатического жира [1, 3]. ПН является осложнением тяжелого острого панкреатита (severe acute pancreatitis, SAP) и встречается у 15 – 25% пациентов с острым панкреатитом [4]. Он представляет собой одно из самых серьезных осложнений SAP с уровнем

смертности от 20 до 30% [5]. Прогрессирование до синдрома полиорганной дисфункции (multiple organ dysfunction score, MODS) как следствие синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) является основным фактором высокой смертности на ранней стадии заболевания [6, 7]. Глобальные показатели смертности от острого панкреатита составляют 1,60 на 100 тыс. человек в год, соответственно [8]. В России заболеваемость острым панкреатитом составляет 102 на 100 000 населения, общая летальность колеблется от 5 до 15%, а при некротической форме она составляет 20 – 50% [2].

Панкреатит – это воспалительное заболевание экзокринной части поджелудочной железы, в большинстве случаев вызываемое рефлюксом желчных кислот из желчных камней или метаболитов жирных кислот/этанола в результате чрезмерного потребления алкоголя и жиров, при котором ферменты поджелудочной железы повреждают ткань поджелудочной железы, что приводит к гибели ацинарных клеток, а также к местному и системному воспалению [9]. Так, желчные камни, мигрирующие из желчного пузыря и

вызывающие преходящую обструкцию протока поджелудочной железы и воздействие на поджелудочную железу компонентов желчных путей, по-прежнему представляют собой наиболее частую причину острого панкреатита. Второй по частоте причиной острого панкреатита является злоупотребление алкоголем [10]. Злоупотребление алкоголем как причина панкреатита требует приема значительного количества алкоголя в течение длительного периода (≥ 4 –5 порций в день в течение более 5 лет) [11]. Механизмы панкреатита, вызванного алкоголем, сложны и включают нарушения ацинарных и протоковых клеток экзокринной поджелудочной железы [12]. Хотя камни в желчном пузыре и употребление алкоголя являются наиболее частыми причинами ОП, гипертриглицеридемия, лекарственные препараты, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), травмы, ожирение, диабет и инфекция также являются хорошо известными триггерами местного и системного воспаления [13, 14].

Всесторонние обзоры и крупные популяционные когортные исследования сыграли важную роль в диагностике и лечении панкреатита и его последствий. Заболеваемость и смертность от панкреатита значительно снизились благодаря значительному прогрессу в патофизиологических механизмах и клинически эффективных методах лечения. Индивидуальные планы лечения сформулированы в соответствии с пациентами с конкретными состояниями, а поэтапный подход применяется в дальнейшем к концепции лечения ОП, чтобы улучшить показатель излечения и снизить частоту осложнений, улучшить качество жизни пациентов и долгосрочный прогноз [15, 16]. Благодаря своевременной и точной диагностике и лечению смертность и заболеваемость ОП снизились за последнее десятилетие [17]; тем не менее, последствия ОП остаются серьезными [18]. Нарушение эндокринной и / или экзокринной функции поджелудочной железы из-за массивного некроза паренхиматозных клеток поджелудочной железы выявляется примерно у 20% пациентов после эпизода ОП [19]. Что еще более важно с клинической точки зрения, преддиабет или сахарный диабет развивается примерно у 37% пациентов после начального эпизода ОП; в целом, пациенты подвергаются вдвое большему риску развития диабета в течение последующих 5 лет после эпизода ОП, чем население в целом [20].

Точный патогенез острого панкреатита неизвестен, и исследования на молекулярном уровне продолжаются. Для объяснения процессов выдвигается множество патофизиологических гипотез. Эти гипотезы основаны на этиологии и факторах риска. Конечным результатом патофизиологического процесса является активация протеолитических ферментов (интраацинарная активация трипсиногена), приводящая к разрушению соединительного барьера между ацинарными клетками и утечке панкреатической жидкости и ферментов в интерстициальное пространство, вызывая аутофагию и самопереваривание ацинарных клеток [21].

Предыдущие исследования показали, что патогенез ОП включает передачу сигналов кальция [22], преждевременную активацию трипсиногена [23], аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума, развернутый белковый ответ, застой внутрипротоковой жидкости [24], иммунная система [25], генетические мутации [26], ненасыщенные жирные кислоты [27] и мезентериальная лимфа [28], которые в основном приводят к активации трипсиногена и повреждению ацинарных клеток. Накапливающиеся данные показывают, что повреждение органелл ацинарных клеток запускает воспалительную реакцию панкреатита, хотя лежащие в основе механизмы еще предстоит изучить. Механизмы этих процессов, вероятно, связаны с увеличением

количества активных форм кислорода из-за дефектного клиренса поврежденных или деполяризованных митохондрий, или дисфункции эндоплазматической сети. Повреждение органелл также может опосредовать образование инфламماسом при панкреатите [29].

Первичным фактором повреждения и причиной запуска целого каскада патологического процесса острого панкреатита выступают активированные ферменты поджелудочной железы, которые воздействуют не только локально, но и системно. За разрушение клеточных мембран ответственна фосфолипаза А; к образованию жирных кислот из субклеточных триглицеридов приводит активация липазы. Следствием взаимодействия последних с кальцием является формирование обширных очагов некроза как в самой поджелудочной железе, так и за её пределами. Процессы протеолиза обусловлены активацией трипсина и химотрипсина, которые также стимулируют калликреин-кининовую систему с образованием большого количества вторичных медиаторов воспаления и повреждения. В результате происходит разрушение стенок сосудов, повышение их проницаемости, нарушения на уровне микроциркуляции с формированием местного отека и активной секвестрации жидкости во внепанкреатическое пространство [30].

Хотя за последние 15 лет был достигнут значительный прогресс в выяснении воспалительных реакций, модулирование воспаления не привело к успешному лечению панкреатита [31, 32, 33]. Одной из причин этого может быть стойкое повреждение ацинарных клеток, поддерживающее воспалительную реакцию и реакцию гибели клеток. Информация, касающаяся роли сетей цитоплазматических органелл в физиологических и патофизиологических процессах в эукариотических клетках, значительно расширилась за последнее десятилетие, что побудило к дальнейшим исследованиям функций цитоплазматических органелл в физиологии и патофизиологии ацинарных клеток. Недавние исследования выявили критическую роль аутофагии / лизосомальных пути в поддержании гомеостаза ацинарных клеток, особенно их секреторной функции. Блокада образования аутофагосом с помощью генетической абляции Atg5 подавляет индуцированную гормонами секрецию в ацинарных клетках. Таким образом, секреция ацинарных клеток нарушается, если система контроля качества, опосредованная аутофагией, не работает [34].

Исследования показали, что на ранней стадии ОП чрезмерная активация лейкоцитов и последующее высвобождение воспалительного медиатора имеют решающее значение для развития ранней органной недостаточности. Независимо от причины, триггерные события приводят к преждевременной активации протеаз поджелудочной железы в результате внутриклеточной совместной локализации с лизосомальными ферментами [35]. Увеличение внутриклеточного кальция запускает активацию трипсиногена и вызывает местное воспаление [36], что в дальнейшем приводит к самоперевариванию, разрушению паренхимы и, наконец, некрозу поджелудочной железы [37]. Воспалительный панкреатит связан с местной выработкой воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли – α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ) [38]. Дистанционная органная недостаточность возникает в результате продукции некоторых воспалительных хемокинов, таких как хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) и фракталкин (FKN) [39]. Установлена роль фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в потенциальной активации полипептида и ядерного фактора (NF- κ B) поджелудочной железы [40]. Вопрос о том, существует ли связь между NF- κ B поджелудочной железы и активацией трипсиногена, остается спорным [41]. Однако кажется, что

эти процессы могут способствовать воспалению, что возможно через посредничество реактивных форм O_2 (ROS) и передачу сигналов кальция (Ca^{2+}) [31]. Произведенный из поджелудочной железы внутриклеточный HMGB1 ограничивает тяжесть заболевания, защищая клетки от активации NF- κ B, повреждения ДНК, гибели клеток и высвобождения нуклеосом из поврежденных ацинарных клеток [42]. С другой стороны, внеклеточный HMGB1, высвобождаемый некротическими клетками, может через члены семейства Toll-подобных рецепторов (TLR) вызывать острое повреждение и системный воспалительный процесс [25]. Внеклеточный HMGB1 может дополнительно стимулировать высвобождение провоспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-1 β , индуцируя ядерную транслокацию NF- κ B, и, наоборот, провоспалительные цитокины могут контролировать дальнейшее высвобождение HMGB1 во внеклеточное пространство [43].

Недавно сообщалось, что экзосомы как средство транспортировки и хранения белков, нуклеиновых кислот и липидных веществ широко участвуют в патофизиологических процессах различных заболеваний и могут играть биологическую регуляторную роль в прогрессировании ОП [44]. Анализ микроРНК (miRNA) и генов-мишеней в экзосомах подтвердил, что ацинарные клетки активируют макрофаги в основном через путь MAPK в ОП, который способствует повреждению ацинарных клеток посредством апоптоза, некроза и аутофагии [45, 46]. Эти результаты имеют большое значение для исследования экзосомы-миРНК в ОП. Более того, миРНК экзосомы могут передаваться в другие органы, такие как почки и кишечник, через систему кровообращения. После активации экзосомами миРНК эти органы начинают выделять новые экзосомы, способствуя апоптозу клеток и повреждению органов [47, 48]. Однако экзосомы, полученные из разных клеток, могут играть разные роли в патогенезе ОП. Следовательно, существует необходимость в дальнейшем изучении сходства и специфичности экзосом в разных клетках, тканях и органах, механизмов нацеливания экзосом, а также механизмов регуляции генов органов-мишеней. Поскольку экзосомы могут защищать РНК или белки от повреждения, это может быть многообещающим лечением в будущем [9].

Авторами показано, что инициирующие события панкреонекроза, включая активацию зимогена и гибель клеток, происходят в ацинарных клетках поджелудочной железы (РАС) [14]. Кроме того, было показано, что самый ранний иммунный ответ при остром панкреатите возникает внутри РАС, которые активируют циркулирующие иммунные клетки, чтобы вызвать системный воспалительный ответ [49].

Эндоплазматический ретикулум (ER) является наиболее важной органеллой в РАС; он участвует в синтезе, сворачивании и созревании секреторных и трансмембранных белков [50]. Реакция на стресс ER – это обычный клеточный процесс; однако чрезмерная активация стресса ER может повредить клетки посредством апоптоза, вызванного стрессом ER. Стресс ER вызван множеством состояний, включая дисбаланс ионов кальция, окислительный стресс и воспалительные реакции. Вызванный провоспалительными цитокинами стресс ER может действовать как критический фактор на ранних стадиях SAP, а фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является наиболее важным провоспалительным цитокином, который играет центральную роль в стрессе ER. Высокий уровень стресса ER может привести к обострению воспалительной реакции при остром панкреатите [18].

Таким образом, в основе патогенеза острого панкреатита лежит каскад реакций иммунологического воспаления за счет дисфункции важных структур на субклеточном уровне. Несмотря на достижения современной панкреатологии

в последние годы, лечение ОП постепенно превратилось в индивидуальный междисциплинарный подход. При этом эндоскопические манипуляции, миниинвазивные технологии и хирургическое вмешательство играют важную роль в стратегии лечения. Однако эффективное и специфическое лечение ОП по-прежнему недоступно. Стратегии лечения ОП, учитывающие патогенетическую основу развития заболевания по-прежнему малочисленны и терапевтические подходы в большинстве случаев ограничиваются инфузионной терапией и антибиотиками в случае инфицирования. Нутритивная поддержка и профилактическая терапия назначаются для предотвращения дальнейшего повреждения поджелудочной железы путем ингибирования синтеза и секреции ферментов поджелудочной железы. Необходимо дальнейшее углубленное изучение патофизиологических нарушений на субклеточном уровне для целенаправленной и эффективной терапии острого панкреатита, а также тяжелых некротических форм данного заболевания.

Литература

1. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Какоткин В.В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(1):69–78 [Gallyamov E.A., Agapov M.A., Lutsevich O.E., Kakotkin V.V. Sovremennye tekhnologii lecheniya infitsirovannogo pankreonekroza: differentsirovanny podkhod. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2020; 25(1):69–78. In Russian] <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020169-78>
2. Петров М.С., Ядав Д. Глобальная эпидемиология и комплексная профилактика панкреатита. *Нат Рев Гастроэнтерол Гепатол*. 2019; 16(3):175–184 [Petrov M.S., Yadav D. Global'naya epidemiologiya i kompleksnaya profilaktika pankreatita. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(3):175–184. In Russian].
3. Кривенцов М.А. Использование пуповинной крови и пуповинного канатика в комплексном лечении больных с некротическим панкреатитом. *Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А. Можая*. 2012; 13(1):77–85 [Kriventsov M.A. Ispol'zovanie pupovinnoy krovi i pupovinnogo kanatika v kompleksnom lechenii bol'nykh s nekroticheskim pankreatitom. *Ukrainskiy zhurnal ekstremal'noy meditsiny imeni G.A.Mozhaeva*. 2012; 13(1):77–85. In Russian].
4. Van Brunschot S., Bakker O.J., Besselink M.G., Bollen T.L., Fockens P., Gooszen H.G., et al. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(11):1190–1201.
5. Eric H.J., Daniel B.C., Waddah B.A., et al. Exocrine Pancreas. In: Townsend CM, et al. editors. Philadelphia; 2012:1515–1531.
6. Bruce J., Sánchez-Alvarez R., Sans M.D., Sugden S.A., Qi N., James A.D., Williams J.A. Insulin protects acinar cells during pancreatitis by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps. *Nature communications*. 2021;12(1):4386. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24506-w>
7. Maléth J., Hegyi P. Ca^{2+} toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371(1700):20150425.
8. Akinosoglou K., Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(41):15200–15215. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15200>

9. Habtezion A, Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelles and cellular interactions. *Gastroenterology*. 2019; 156(7):1941–1950. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082>.
10. Forsmark C.E., Vege S.S., Wilcox C.M. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016;375:1972–1981.
11. Lugea A., Waldron R.T., Mareninova O.A., Shalbueva N., Deng N., Su H.Y., et al. Human pancreatic acinar cells: proteomic characterization, physiologic responses, and organellar disorders in ex vivo pancreatitis. *Am J Pathol* 2017; 187:2726–2743. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.017>
12. Setiawan V.W., Monroe K., Lugea A., Yadav D., Pandol S. Uniting epidemiology and experimental disease models for alcohol-related pancreatic disease. *Alcohol Res*. 2017; 38:173–182.
13. Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., Bruno M.J., Verdonk R.C., Boermeester M.A., van Santvoort H.C., Besselink M.G. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020; 396:726–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6
14. Roberts S.E., Morrison-Rees S., John A., Williams J.G., Brown T.H., Samuel D.G. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017; 17(2):155–165.
15. Bang J.Y., Arnoletti J.P., Holt B.A., Sutton B., Hasan M.K., Navaneethan U., et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156:1027–1040.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.031
16. Van Brunschot S., van Grinsven J., Voermans R.P., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13(1):1–13. DOI: 10.1186/1471-230X-13-161.
17. Shah A.P., Mourad M.M., Bramhall S.R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018; 11:77–85. DOI: 10.2147/JIR.S135751
18. Machicado J.D., Gougol A., Stello K., Tang G., Park Y., Slička A., et al. Acute pancreatitis has a long-term deleterious effect on physical health related quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15:1435–1443. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.037
19. Hollemans R.A., Hallensleben N.D.L., Mager D.J., Kelder J.C., Besselink M.G., Bruno M.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatol*. 2018; 18:253–262. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.009
20. Das S.L., Singh P.P., Phillips A.R. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63:818–831. 10.1136/gutjnl-2013-305062
21. Johnson C.D., Besse M.G., Carter R. Acute pancreatitis. *British Medical Journal*. 2014; 349:4859. DOI: 10.1136/bmj.g4859
22. Saluja A., Dudeja V., Dawra R., Sah R.P. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterol*. 2019; 156(7):1979–1993.
23. Antonucci L., Fagman J.B., Kim J.Y., Todoric J., Gukovsky I., Mackey M. et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein. synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2015; 112(45):6166–6174.
24. Hegyi P., Wilschanski M., Muallem S., Lukacs G.L., Sahin-Tóth M., Uc A., et al. CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016; 170:37–66.
25. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017; 10(2):283–298.
26. Hasan A., Moscoso D.I., Kastrinos F. The role of genetics in pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018; 28(4):587–603.
27. Khatua B., El-Kurdi B., Singh V.P. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017; 33(5):374–382.
28. Landahl P., Ansari D., Andersson R. Severe acute pancreatitis: gut barrier failure, systemic inflammatory response, acute lung injury, and the role of the mesenteric lymph. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16(6):651–656.
29. Chvanov M., De Faveri F., Moore D., Sherwood M.W., Awais M., Voronina S., et al. Intracellular rupture, exocytosis and actin interaction of endocytic vacuoles in pancreatic acinar cells: initiating events in acute pancreatitis. *J Physiol* 2018; 596:2547–2564.
30. Пономарь С.А., Болдин С.В. Ключевые внутриклеточные механизмы в патогенезе острого панкреатита. *Лечебное дело*. 2021; (1):106–112 [Ponomar' S.A., Boldin S.V. Klyuchevye vnutrikletochnye mekhanizmy v patogeneze ostrogo pankreatita. *Lechebnoe delo*. 2021; (1):106–112. In Russian]. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12298
31. Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Algul H., Habtesion A. Autophagy, inflammation and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017; 153(5):1212–1226.
32. Gukovsky I., Li N., Todoric J., Gukovskaya A., Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144:1199–1209 e4.
33. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31:395–399.
34. Gukovskaya A.S., Gorelick F.S., Groblewski G.E., Mareninova O.A., Lugea A., Antonucci L., et al. Recent Insights Into the Pathogenic Mechanism of Pancreatitis: Role of Acinar Cell Organelle Disorders. *Pancreas*. 2019; 48(4):459–470. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001298>
35. Xiao A.Yu., Tan M.L., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., Petrov M.S. Global morbidity and mortality from pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of population cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(1):45–55.
36. Shankaran S.J., Xiao A.Yu., Wu L.M., Windsor J.A., Forsmark S.E., Petrov M.S. The frequency of progression of acute pancreatitis to chronic and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterol*. 2015; 149(6):1490–1500.
37. Gukovsky I., Pandol S.J., Mareninova O.A., Shalbueva N., Jia W., Gukovskaya A.S. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(2):27–32.
38. Mayerle J., Sendler M., Hegi E., Beyer J., Lerch M. M., Sahin-Toth M. Genetics, cell biology and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterol*. 2019; 156 (7):1951–1968.e1.
39. Karaoz E., Okku A., Unal Z.S., etc. Mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue are effectively differentiated into insulin-producing cells in the microenvironment of pancreatic islets both in vitro and in vivo. *Cytother*. 2013; 15:557–570. <https://doi: 10.1016 / j.jcyt.2013.01.005>.

40. Huang H., Liu Y., Daniluk J., Gaiser S., Chu J., Wang H. et al. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterol.* 2013; 144:202–210.
41. Lee P.J., Papakhristou G.I. New views on acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(8):479–496.
42. Kang R., Zhang Q., Hou W., Yan Z., Chen R., Bonaroti J. et al. Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterol.* 2014; 146:1097–1107.
43. Zheng Z., Ding Y.X., Qu Y.X., Cao F., Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. *American Jour of translational research.* 2021; 13(3):833–852.
44. Guo X.Y., Xiao F., Li J., Zhou Y.N., Zhang W.J., Sun B., Wang G. Exosomes and pancreatic diseases: status, challenges, and hopes. *Int J Biol Sci.* 2019; 15:1846–1860.
45. Yang Y., Huang Q., Luo C., Wen Y., Liu R., Sun H., Tang L. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *J Cell Physiol.* 2020; 235:1948–1961.
46. Zhao Yi, Wang X., Lu M. et al. The acinar cells of the pancreas use miRNA as intercellular mediators. *Communication for participation in the regulation of activation of macrophages associated with pancreatitis. Mediators Inflamm.* 2018; 64:267–277.
47. Cen M.E., Wang F., Su Y., Zhang W.J., Sun B., Wang G. Gastrointestinal microecology: a crucial and potential target in acute pancreatitis. *Apoptosis.* 2018; 23:377–387.
48. Wang T., Jiang L., Wei X., Liu B., Zhao J., Xie P., Yang B., Wang L. MiR-21-3p aggravates injury in rats with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by activating TRP signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018; 107:1744–1753.
49. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13 (4 Suppl 2): e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
50. Chela H., Romana B.S., Madabattula M., Albarrak, A.A., Yusef, M.H., Samiullah S., Tahan V. Stem cell therapy: the potential danger of pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Turkish Society of Gastroenterologists,* 2020; 31(6):415–424. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19143>

ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИНГ ХУЖАЙРА ИЧИ ДАРАЖАСИДАГИ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

А.М. ХАДЖИБАЕВ, М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г. МИРЗАКУЛОВ

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, Ташкент, Ўзбекистан

Ўткир панкреатит (ЎП)нинг патогенези асосида субхужайра даражасидаги муҳим тузилмаларнинг дисфункцияси оқибатида юзага келувчи иммунологик яллиғланиш реакцияларининг мажмуаси ётади. ЎПнинг эрта босқичида лейкоцитларнинг ўта фаоллашуви ва шундан сўнги яллиғланиш медиаторларининг ажралиб чиқиши аъзоларнинг етишмовчилигининг эрта ривожланишида ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Сабабларидан қатъий назар, триггерли ўзгаришлар ошқозон ости безида бир вақтнинг ўзида ҳам протеазаларнинг, ҳам лизосомал ферментларнинг эрта фаоллашувига олиб келади. Панкреонекроз ривожланишини қўзғатувчи ушбу жараёнлар, шу жумладан зимогеннинг фаоллашуви ва хужайраларнинг нобуд бўлиши ошқозон ости безининг ацинар хужайраларида юз беради ва айнан шу ерда циркуляциядаги иммун хужайраларнинг фаоллашуви кўринишида намоён бўлувчи энг эрта иммун жавоб кузатилади ва улар биргаликда тизимли яллиғланиш жавобини юзага келтиради. ЎПни мақсадли ва самарали даволаш учун субхужайра даражасидаги патофизиологик бузилишларни янада чуқурроқ ўрганиш зарур.

Калит сўзлар: панкреатит, панкреонекроз, патогенез, иммунитет, хужайра ичи тузилмалари.

Сведения об авторах:

Хаджибаев Абдухаким Муминович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой экстренной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Уразметова Маиса Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией экспериментальной хирургии с трансплантологией РНЦЭМП.

Хаджибаев Фарход Абдухакимович – д.м.н., профессор, руководитель отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.

Мирзакулов Акмал Гафуржанович – к.м.н., младший научный сотрудник отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.

Поступила в редакцию: 04.06.2022

Information about authors:

Khadjibaev Abdukhakim Muminovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

Urazmetova Maisa Dmitrievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Surgery with Transplantology of the RRCEM.

Khadjibaev Farkhod Abdukhakimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Emergency Surgery Department of the RRCEM.

Mirzakulov Akmal Gafurjanovich – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of the Department of Emergency Surgery, RRCEM.

Received: 04.06.2022