
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А.М. ХАДЖИБАЕВ, М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, Б.Б. ШАРАХМЕДОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

A.M. KHADJIBAEV, M.D. URAZMETOVA, F.A. KHADJIBAEV, B.B. SHARAKHMEDOV

Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

В статье исследуется роль иммунной системы в патогенезе острого панкреатита и рассматриваются современные клеточные технологии в лечении панкреонекроза. Острый панкреатит представляет собой сложное заболевание, при котором ключевую роль играют иммунновоспалительные реакции, что делает понимание этих процессов крайне актуальным для разработки эффективной терапевтической стратегии лечения. В статье подчеркивается то, что активация иммунного ответа может воздействовать на патогенез острого панкреатита, а также быть необходимой для его коррекции, что открывает новые горизонты в клинической практике. Рассмотрены потенциальные возможности применения клеточных технологий, способствующих улучшению регенерации панкреатической ткани и модулированию воспалительного ответа. Также представлен анализ экспериментального моделирования панкреонекроза на лабораторных животных, таких как крысы и мыши. Рассматриваются методы, используемые для воспроизведения заболевания, а также результаты экспериментов, которые позволили лучше понять механизмы патогенеза и протестировать новейшие клеточные технологии. Таким образом, статья подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к исследованию острых заболеваний поджелудочной железы и демонстрирует перспективность клеточных технологий как инновационного направления в лечении панкреонекроза.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, иммунная система, мезенхимальные стволовые клетки, поджелудочная железа.

The article examines the role of the immune system in the pathogenesis of acute pancreatitis and discusses modern cellular technologies in the treatment of pancreatic necrosis. Acute pancreatitis is a complex disease in which immune-inflammatory reactions play a key role, which makes understanding these processes extremely relevant for developing effective therapeutic strategies. The article emphasizes that activation of the immune response can both contribute to the pathogenesis of acute pancreatitis and be necessary for its correction, which opens up new horizons in clinical practice. The potential applications of other cellular technologies that improve pancreatic tissue regeneration and modulate the inflammatory response are particularly considered. An analysis of experimental modeling of pancreatic necrosis in laboratory animals such as rats and mice is also presented. The methods used to reproduce the disease are considered, as well as the results of experiments that have made it possible to better understand the mechanisms of pathogenesis and test the latest cellular technologies. Thus, the article highlights the importance of a multidisciplinary approach to the study of acute pancreatic diseases and demonstrates the promise of cellular technologies as an innovative direction in the treatment of pancreatic necrosis.

Keywords: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, immune system, mesenchymal stem cells, pancreas.

Введение

Прогнозирование развития острого панкреатита (ОП) на начальных этапах представляет значительные трудности из-за непредсказуемого характера этого комплексного заболевания. Летальность пациентов при тяжелом течении достигает 20% – одной пятой части случаев. В противоположность этому большинство больных (около 80%) переносят панкреатит в легкой или умеренной степени тяжести, характеризующейся отсутствием дисфункции органов дольше двух суток [1].

Острый панкреатит – это заболевание, характеризующееся фазовым течением и вторичной воспалительной реакцией, развивающейся на фоне первично асептического поражения поджелудочной железы (ПЖ), которое может проявляться как отеком, так и некрозом. В иерархии острых хирургических абдоминальных патологий ОП составляет 12,5%, занимая третье место среди заболеваний «острого живота» и второе – по длительности госпитализации пациентов [2, 3, 4].

Клинические показатели, включая тяжесть течения и частоту осложнений, являются основополагающими характеристиками данной патологии. Распространенность деструктивного процесса в значительной степени влияет на различные показатели, такие как финансовые затраты на терапию, частота возникновения осложнений, уровень смертности пациентов и объем оперативных вмешательств [5].

Проблема остается актуальной из-за постоянного увеличения количества пациентов с ОП и высокой частоты неблагоприятных исходов при тяжелых формах заболевания. Хотя примерно 70–80% случаев проявляется в виде относительно благоприятной клинической картины, у 20–30% больных наблюдается тяжелое течение болезни [6].

Современная клиническая медицина сталкивается с серьезной задачей – определением интенсивности и тяжести острого воспаления ПЖ. Вариативность симптоматики, непредсказуемое развитие и потенциально фатальные осложнения делают эту проблему особенно актуальной, учитывая широкую распространенность данного заболевания. Правильное распределение больных по категориям тяжести критически важно для прогнозирования исхода, предотвращения смертельных случаев и разработки эффективного плана лечения. Точная и ранняя классифика-

ция пациентов позволяет обоснованно решать вопрос о необходимости применения методов интенсивной терапии и выбирать оптимальную стратегию лечения [7].

Активация протеолитических энзимов, особенно трипсина, с последующим включением лизосомальных гидролаз, становится ключевым механизмом в развитии ОП. Данное заболевание характеризуется нарушением функционирования критических внутриклеточных компонентов и запуском иммунновоспалительной каскадной реакции. Субклеточные изменения имеют первостепенное значение в начальных фазах патологического процесса. Деструкция клеточных мембран, выход самопереваривающих ферментов и деградация ацинарных клеток являются результатом этих патофизиологических процессов [7].

Лечение патологий ПЖ неразрывно связано с функционированием иммунитета, который существенно влияет на прогрессирование и интенсивность болезни. Восстановительный период пациентов после хирургического вмешательства сокращается при использовании иммуномодулирующих препаратов при панкреатите в острой форме. Кроме того, такая терапия способствует более быстрой регенерации тканевых структур и минимизирует риск развития постоперационных осложнений [14].

Высокая смертность, достигающая 30–80% при деструктивных формах ОП, делает поиск эффективных методов его терапии одной из приоритетных задач современной медицины. Среди инновационных подходов особое внимание привлекает применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [9].

Исследования показывают, что МСК обладают уникальной способностью не только дифференцироваться в различные типы клеток, но и модулировать как местные, так и системные иммунновоспалительные процессы. Эти свойства открывают перспективы для ускорения регенерации поврежденных тканей, предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ОП. В связи с этим терапия с использованием МСК рассматривается как многообещающий метод в комплексном лечении различных заболеваний, включая ОП [10, 11].

Цель. Изучение роли иммунной системы в патогенезе ОП, актуальности применения клеточной технологии в лечении панкреонекроза,

экспериментальное моделирование панкреонекроза.

Материал и методы

Анализ, синтез, сравнение, обобщение, классификация, аксиоматический метод, дескриптивный метод, аспектный анализ.

Результаты

Этиология, патогенез ОП, роль иммунной системы в патогенезе ОП

По данным Пономарь С.А. с соавторами, злоупотребление алкоголем и желчекаменная болезнь выступают основными причинами развития ОП, составляя около 80% всех случаев. Повышение уровня кальция в ацинарных клетках наблюдается при всех вариантах развития этого заболевания, независимо от первопричины. К менее распространенным факторам, вызывающим данное состояние, относят: повышенный уровень триглицеридов в крови, новообразования в ПЖ, негативное воздействие определенных медикаментов, а также повреждения, возникающие во время эндоскопических процедур на фатеровом соске или при хирургических вмешательствах на органах пищеварительной системы. В современной медицинской науке центральную роль в развитии ОП отводят данному механизму. Он представляет собой критическое соединение между активацией ядерного фактора κB (NF- κB), нарушением функционирования митохондрий, запуском трипсиногена и последующей гибелью клеток. Именно этот процесс считается фундаментальным элементом патогенеза заболевания в текущей научной парадигме [12, 13].

Булава Г.В. отмечает, что в современной медицине установлено, что патологическое воспаление при ОП возникает вследствие активации иммунных механизмов, а не внешнего инфекционного воздействия. Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что именно нарушение регуляции иммунной системы приводит к развитию избыточной системной воспалительной реакции при данном заболевании [14].

По данным Watanabe T., Mayerle J. с соавторами, инициация воспалительного каскада при ОП имеет стерильный характер. В начальной фазе развития ОП повреждения ацинарных клеток ПЖ происходят в отсутствие микробных агентов, что кардинально меняет наше представление о механизмах заболевания. Асептическая среда, в которой развивается первичное поражение, исключает участие молекулярных паттернов, свя-

занных с патогенами (PAMPs), в первоначальной мобилизации и стимуляции клеток иммунной системы. Вместо этого ключевую роль играют эндогенные сигналы опасности, высвобождаемые при повреждении тканей. Деструкция панкреатических ацинарных клеток запускает выброс многочисленных провоспалительных медиаторов, что в свою очередь стимулирует миграцию иммунных клеток в очаг поражения и развитие стерильного воспаления. Молекулярные механизмы этого процесса значительно отличаются от классического инфекционного воспаления и требуют специфических терапевтических подходов [15, 16].

Таким образом, современная концепция патогенеза ОП фокусируется на эндогенных механизмах активации воспаления, что открывает новые перспективы для разработки таргетных методов лечения, направленных на регуляцию иммунного ответа в ранней фазе заболевания.

Некротизированные ацинарные клетки ПЖ высвобождают различные виды молекулярных структур, связанных с опасностью (DAMPs), включая белок 1-й группы с высокой подвижностью (HMGB1), собственную ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) и многие другие. В результате активируются соответствующие рецепторы инфилтрирующих иммунных клеток, увеличивается выработка большего количества медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют большей инфильтрации иммунных клеток и усугубляют воспаление [14, 17].

Glaubitx J. с соавторами отмечают, что локальная иммунная реакция запускается, когда ацинарные клетки активируют NF- κB и одновременно иницируют Ca^{2+} сигнал, что приводит к экспрессии хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы вызывают миграцию нейтрофилов и моноцитов из костного мозга в область повреждения поджелудочной железы [18].

Такая мобилизация клеток врождённого иммунитета является ключевым фактором, определяющим последующую эволюцию заболевания. Примечательно, что при остром панкреатите, вне зависимости от провоцирующих факторов и этиологии, мгновенный иммунный ответ на клеточное повреждение становится решающим для дальнейшего патологического процесса [18].

Иммунный ответ начинается с активации тканевых макрофагов, которые обнаруживают молекулярные паттерны повреждения (DAMPs) и реагируют на цитокины, выделяемые ацинарными клетками. Эти макрофаги, будучи ключевыми компонентами врожденной иммунной системы,

запускают первичную защитную реакцию на местном уровне. Впоследствии, под влиянием DAMPs, в поврежденную область устремляются дополнительные иммунные клетки. Воспалительный процесс усиливается активированными лейкоцитами, которые не только стимулируют провоспалительный ответ, но и способствуют локальному повреждению тканей через высвобождение TNF- α и активных форм кислорода (АФК) [19, 20].

Согласно анализу работы Wu J., по мере прогрессирования болезни происходит трансформация воспалительного процесса – он переходит от провоспалительной фазы к противовоспалительной. Этот переход служит важным фактором для процессов фиброгенеза и восстановления поврежденных тканей. Хронический панкреатит нередко формируется вследствие регулярных острых эпизодов заболевания. При хронизации процесса наблюдается стойкое замещение как экзокринных, так и эндокринных тканевых структур фиброзной тканью [21, 22].

Клиническое вмешательство наиболее эффективно при воздействии на иммунный ответ, который остаётся одинаковым независимо от разнообразных факторов, провоцирующих панкреатит. Осторожность и тщательный баланс необходимы при любом вмешательстве, учитывая комплексную и меняющуюся природу иммунных реакций во время болезни. Тяжёлая форма ОП возникает примерно у 20% больных, характеризуясь системными осложнениями, дисфункцией периферических органов или инфицированием мёртвых тканей ПЖ бактериями кишечной флоры [23].

Клиническая практика сталкивается с вызовами при переносе методов лечения тяжелого ОП, исследуемых преимущественно на животных. Учитывая различия между иммунными системами мышей и людей, перспективные терапевтические подходы требуют особой адаптации. Высокая смертность и заболеваемость при этом состоянии обусловлены дисбалансом иммунных механизмов. Сложность терапии заключается в необходимости воздействия на комплексные иммунорегуляторные процессы, что делает лечение данного заболевания серьезной медицинской проблемой [16].

В ходе экспериментов на крысах и мышах было установлено, что при возникновении заболевания первыми в ткань поджелудочной железы проникают клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы и макрофаги). Воспалительный процесс начинается с поврежденных ацинарных клеток, которые активируют NF- κ B и

выделяют цитокины и хемокины, привлекающие лейкоциты в очаг воспаления. Клетки адаптивной иммунной системы, включая CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, появляются в воспаленной поджелудочной железе гораздо позднее [24], однако именно они являются ключевыми участниками фиброзно-воспалительного процесса при хроническом панкреатите [8, 17, 25].

При повреждении ПЖ активируются иммунные процессы. Сигналы повреждения стимулируют тканевые макрофаги, которые в состоянии покоя находятся как в экзокринной, так и эндокринной частях органа. Эти клетки мгновенно реагируют на такие сигналы, начиная выделять цитокины. Некротические ацинарные клетки активируют макрофаги через молекулы DAMP [26].

Одновременно с этим процессом наблюдается значительное повышение уровня различных хемокинов в сыворотке крови пациентов, включая IL8, IP-10, MIG-1, RANTES и MCP-1, что способствует привлечению иммунных клеток в пораженную поджелудочную железу [27].

Исследования последних лет выявили, что для выживания при тяжёлом остром панкреатите ключевую защитную роль играет стимуляция фиброзного процесса. Примечательно, что макрофаги в тканях выполняют двойственную функцию: с одной стороны, после активации они инициируют циклический воспалительный процесс через секрецию хемокинов и провоспалительных цитокинов, привлекающих дополнительные иммунные клетки к очагу воспаления [28], с другой стороны, эти же клетки критически важны для восстановительных процессов, способствуя регенерации клеточных структур и, как следствие, уменьшению острых повреждений при панкреатите.

Терапевтические подходы, включающие макрофаги при панкреатите, требуют особой осторожности из-за их двойственной роли в патогенезе заболевания. Исследование Baer J.M. с соавторами продемонстрировало, что элиминация тканевых макрофагов посредством комбинированного применения липосом с клотроном и антител к CSF1 приводила к существенному снижению выживаемости экспериментальных животных и компрометировала восстановительные процессы в тканях после перенесенного острого панкреатита. Этот парадоксальный эффект подчеркивает сложность макрофагальной регуляции воспалительных процессов, превращая макрофаг-направленную терапию в потенциально опасный инструмент с непредсказуемыми последствиями [29].

Актуальность применения клеточной технологии в лечении панкреонекроза. Экспериментальное моделирование панкреонекроза

В сфере регенеративной медицины активно исследуются разнообразные типы стволовых клеток для лечения многочисленных патологических состояний. На сегодняшний день было немного сообщений о проблемах безопасности, связанных с аутологичной или аллогенной трансплантацией. Исследование Trounson A. с соавторами показало, что введенные клеточные структуры обычно сохраняются в организме непродолжительное время – несколько суток, оказывая при этом значительное трофическое воздействие на воспалительные и иммунные процессы [30].

В области регенеративной медицины особое внимание привлекли мультипотентные стволовые клетки, также известные как МСК или взрослые стволовые клетки [27]. Способность этих клеток к дифференциации в различные клеточные линии делает их особенно ценными. МСК могут трансформироваться не только в клетки мезодермального происхождения, такие как хондроциты, остециты и адипоциты, но также обладают потенциалом дифференцировки в клетки эктодермы и энтодермы [31, 32].

Новый терапевтический подход становится критически необходимым, учитывая высокую смертность при тяжелом ОП и отсутствие действенных методов лечения как острых, так и хронических форм заболевания. Заместительная клеточная терапия воспалительных процессов в тканях открывает новые перспективы, где МСК выступают особенно перспективными кандидатами. Исследования демонстрируют их уникальную способность мигрировать к поврежденным участкам и стимулировать образование новых сосудов в тканях, пораженных ишемией. Более того, согласно данным, МСК обладают выраженным иммуносупрессивным действием – они уменьшают концентрацию противовоспалительных цитокинов и ингибируют выработку иммуноглобулинов и активацию иммунных клеток, что делает их применение особенно ценным [33, 34].

В современных исследованиях терапия с использованием МСК зарекомендовала себя как ведущий метод в экспериментальном лечении стволовыми клетками. Ее популярность обусловлена безопасностью, легкостью получения клеток и минимальными этическими ограничениями. Клинические испытания на людях и эксперименты на животных активно изучают потенциал МСК при различных патологиях пищеварительной системы [13].

Исследование Хаджибаева А.М. с соавторами выявило существенное снижение уровня амилазы и липазы при панкреатите после применения МСК в группе с панкреонекрозом. Патологический анализ продемонстрировал значительное уменьшение воспалительных проявлений: отек и гиперемия ПЖ сократились, наблюдалось снижение инфильтрации воспалительными клетками, а также уменьшение паренхиматозных кровоизлияний, некроза и апоптоза ацинарных клеток. Согласно конфокальным данным, интенсивность миграции МСК может коррелировать с выраженностью воспалительного процесса. Эксперимент подтвердил способность МСК целенаправленно перемещаться к поврежденным участкам ткани ПЖ. Авторы отмечают, что МСК эффективно уменьшают отечность ПЖ при легких формах панкреатита, особенно при отечном типе. Они также существенно ингибируют активность миелопероксидазы и успешно снижают окислительные повреждения, вызванные пероксидазой. Дополнительные исследования выявили, что терапия МСК, начатая именно в момент развития панкреонекроза, дает лучшие результаты по сравнению с более ранним или поздним введением. Такое своевременное вмешательство значительно уменьшает повреждение ПЖ, снижает выраженность системного воспалительного ответа, уменьшает вероятность поражения других органов и существенно сокращает смертность [35].

Исследование Yang Y. с соавторами выявило, что воздействие SAP на МСК характеризуется специфической корреляцией с временными параметрами и концентрацией препарата [36].

Исследования в клинических условиях демонстрируют, что применение кордовой крови внутривенно помогает нормализовать белковый профиль и уровень глюкозы в крови у пациентов с некротическим панкреатитом. Наблюдается постепенное снижение активности различных ферментов, включая лактатдегидрогеназу, аланинаминотрансферазу, гамма-глутамилтранспептидазу и аспартатаминотрансферазу, что свидетельствует об уменьшении цитолитического синдрома. Уникальные свойства неонатальных клеток, а также содержащиеся в препарате факторы роста и цитокины обуславливают эффективность стволовых клеток кордовой крови. Их действие основано на гуморальной стимуляции восстановительных процессов, что способствует снижению интоксикации у больных [37].

Для решения вопросов острого некротического панкреатита критически значимо свойство стволовых клеток производить собственные

регуляторные медиаторы, приспосабливаясь к окружающей среде и реагируя на специфические сигналы органов и тканей. Благодаря гемостатическому эффекту, вызванному высвобождением факторов фибриногенеза, а также потенциальной миграции эндотелиальных стволовых и мезенхимальных клеток, обильно представленных на внутренней поверхности пуповины, достигается локализованное воздействие. Существуют значительные основания полагать, что формирование постнекротических панкреатических свищей и кистозных образований предотвращается благодаря способности стволовых клеток стимулировать закрытие протоков ПЖ [38, 19].

Инновационный подход к лечению панкреонекроза, включающий применение стволовых клеток из пуповинной крови и ткани, был создан Кебкало А.Б. с коллегами. Эффективность данной методики изначально подтвердилась в ходе экспериментов на животных, что позволило перейти к следующему этапу исследований. Для оценки действенности препарата «Панкростем», содержащего стволовые клетки пуповинной крови, было проведено рандомизированное клиническое испытание с контрольной группой, получавшей плацебо. Анализ полученных данных выявил статистически достоверную корреляцию между применением пуповинных материалов и значительным повышением показателей выживаемости и общего состояния пациентов, страдающих панкреатитом. В рамках комплексного терапевтического подхода к лечению пациентов с некротическим панкреатитом использование криоконсервированных тканеспецифичных клеток из пуповинной крови (препарат «Pancrostem») показало значительную результативность, согласно анализу полученных данных [9].

В исследовании Li Q. et al. оценивали терапевтические эффекты введенных внутрибрюшинно hAT-MSC на мышинной модели SAP, совместно с индуцированной церулеином (50 мкг / кг) и липополисахаридом (LPS) (10 мг/кг). Воспалительный ответ и стресс ER измеряли в образцах ткани поджелудочной железы, а положительные эффекты оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR), вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного анализа. Воспалительный ответ и стресс ER уменьшались после инъекции hAT-MSC, положительные эффекты наблюдались в отсутствие значительного приживления hAT-MSC. hAT-MSC, трансфицированные геном/ белком 6 (TSG-6), нацеленным на siRNA, направленным на фактор некроза опухоли, были

неспособны ингибировать стресс ER и воспаление. Кроме того, TSG-6 из hAT-MSC значительно подавлял индуцированный стрессом ER апоптоз и активность ядерного фактора каппа В (NF-κB) у мышей модели SAP. Авторы пришли к выводу, что TSG-6, секретируемый hAT-MSC, защищает РАС у мышей модели SAP посредством ингибирования стресса ER, а также воспалительных реакций. Это исследование выявило новую область для терапии стресса ER у пациентов с SAP [39].

Исследование, проведенное Huang Q. et al., выявило способность экзогенных CP-MSC выживать и заселять различные поврежденные органы, включая печень, кишечник, легкие и поджелудочную железу. При ОП CP-MSC способствуют уменьшению системного воспаления и повреждения ПЖ, стимулируя трансформацию макрофагов из провоспалительного фенотипа M1 в противовоспалительный M2. Этот процесс опосредован секрецией TSG-6, который играет критическую роль в терапевтическом эффекте. Интересно, что воспалительные M1 и фиброгенные M2 макрофаги активнее инфильтрируют ПЖ при нарушении или блокировании процессов аутофагии. Исследователи установили, что именно TSG-6, продуцируемый CP-MSC, имеет решающее значение в запуске M2-поляризации макрофагов, что в конечном итоге снижает повреждение тканей и воспалительную реакцию. Исследователи обнаружили, что в условиях интенсивного воспаления активируется секреция TSG-6 клетками CP-MSC. Согласно результатам, введенные извне CP-MSC способны локализоваться в поврежденных тканях, где они уменьшают воспалительные процессы в ПЖ и во всем организме при ОП. Этот эффект достигается благодаря способности CP-MSC выделять TSG-6, что способствует поляризации макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа M2. Данное открытие не только раскрывает механизмы защитного действия CP-MSC при ОП, но и открывает перспективы для разработки инновационных методов лечения панкреонекроза [40].

Заключение

Многочисленные клиничко-экспериментальные исследования всё чаще демонстрируют критическую роль клеток иммунной системы в патогенезе ОП. Нейтрофилы, макрофаги, тучные и дендритные клетки определяют, насколько тяжело будет протекать это заболевание, хотя патофизиологические механизмы панкреатита остаются комплексными. Понимание прогрессирования и развития данного состояния в значительной степени зависит от выявления связей

между сигнальными путями, воспалительными и иммунными реакциями. Существует высокая вероятность, что эти знания в дальнейшем станут основой для новых терапевтических подходов.

Исследования безопасности трансплантации МСК требуют дальнейшего проведения. Контроль дифференцировки необходим, так как ее нарушение может спровоцировать опухолевый рост. Иммуномодуляторы рассматриваются как средства, способные не только смягчить симптомы острого панкреатита, но и в некоторых ситуациях предотвратить летальные осложнения. Воздействие на иммунные клетки и воспалительные медиаторы через целенаправленную терапию представляется перспективным подходом для приостановки или даже обращения патологического процесса вспять, что значительно улучшит исход заболевания.

При остром и хроническом панкреатите трансплантация МСК демонстрирует значительные терапевтические возможности, однако требуются дополнительные исследования и клинические испытания. Важно также проверить способность клеток, образующихся из стволовых, эффективно выполнять свои предназначенные функции. Применение стволовых клеток с участием людей поднимает серьезные этические вопросы, которые необходимо учитывать.

Литература

1. Mederos M.A., Reber H.A., Girgis M.D. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021; 325(4):382–390. doi:10.1001/jama.2020.20317
2. Guerrero A., de Miguel A.F., Albillos A. Acute pancreatitis. Diagnostic and therapeutic protocol. *Medicine* 2019; 12(87):5140–5144.
3. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery*. 2019; 14:1–20.
4. Zhao Q., Wei Y., Pandol S.J., Li L., Habtezion A. STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154:1822–1835.e2. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.065
5. Рузибоев С., Авазов А., Мухаммадиев М., Худойназаров У. Возможности применения мини-инвазивных технологий в лечении тяжелого острого панкреатита. *Журнал гепатогастроэнтерологических исследований*. 2022; 1(2):61–64. doi:10.26739.2181-1008-2020-2-12
6. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. Луганск. 2021; 1 (163):79.
7. Чавга А.И. Оценка прогностической значимости клинических и биохимических показателей при разных формах острого панкреатита. *Московский хирургический журнал*. 2024; (4):32–40. doi:10.17238/2072-3180-2024-4-32-40
8. Glaubitz J., Wilden A., Golchert J., Homuth G., Völcker U., Bröker B.M., et al. In mouse chronic pancreatitis CD25+FOXP3+ regulatory T cells control pancreatic fibrosis by suppression of the type 2 immune response. *Nat Commun*. 2022; 13:4502. doi:10.1038/s41467-022-32195-2
9. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Хамзин И.И., Макаров Д.В., Халилов Х.М., Губаев Р.Ф. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 4:34–38.
10. Гасанова С.Ю. Применение клеточной терапии при лечении деструктивного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; 9:50–55. doi:10.17116/hirurgia202209150
11. Gurusamy N., Alsayari A., Rajasingh S., Rajasingh J. Adult Stem Cells for Regenerative Therapy. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 160:1–22. doi:10.1016/bs.pmbts.2018.07.009
12. Пономарь С.А., Болдин Б.В. Ключевые внутриклеточные механизмы в патогенезе острого панкреатита. *Лечебное дело*. 2021; 1:106–112 [Ponomar S.A., Boldin B.V. Klyuchevye vnutrikletochnye mekhanizmy v patogeneze ostrogopankreatita. *Lechebnoye delo*. 2021; 1:106–112. In Russian]. doi:10.24412/2071-5315-2021-12298.
13. Maléth J., Hegyi P. Ca²⁺ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 2016; 371(1700):20150425.
14. Булава Г.В. Иммунопатогенез острого панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11(3):484–492 [Bulava G.V. Immunopatogeneze ostrogopankreatita. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2022; 11(3):484–492. In Russian]. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-3-484-492
15. Mayerle J., Sendler M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M.M., Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(7):1951–1968. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.081
16. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283–298. doi:10.1038/mi.2016.101
17. Lee B., Namkoong H., Yang Y., Huang H., Heller D., Szot G.L., et al. Single-cell sequencing unveils distinct immune microenvironments with CCR6-CCL20 crosstalk in human chronic pancreatitis. *Gut*. 2022; 71:1831–42. doi:10.1136/gutjnl-2021-324546
18. Glaubitz J., Asgarbeik S., Lange R., Mazloun H., Elsheikh H., Weiss F.U. et al. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. *Front*.

- Immunol. 2023; 14:1279539. doi:10.3389/fimmu.2023.1279539
19. Sendler M., Weiss F.U., Golchert J., Homuth G., van den Brandt C., Mahajan U.M., et al. Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2018; 154:704–718. e10. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.018
20. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10:68.
21. Wu J., Zhang L., Shi J., He R., Yang W., Habtezion A., et al. Macrophage phenotypic switch orchestrates the inflammation and repair/regeneration following acute pancreatitis injury. *EBioMedicine*. 2020; 58:102920. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102920
22. Xue J., Sharma V., Hsieh M.H., Chawla A., Murali R., Pandol S.J., et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun*. 2015; 6:7158. doi:10.1038/ncomms8158
23. Van Dijk S.M., Hallensleben N.D.L., van Santvoort H.C., Fockens P., van Goor H., Bruno M.J., et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66:2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
24. Glaubitz J., Wilden A., van den Brandt C., Weiss F.U., Bröker B.M., Mayerle J., et al. Experimental pancreatitis is characterized by rapid T cell activation, Th2 differentiation that parallels disease severity, and improvement after CD4+ T cell depletion. *Pancreatology*. 2020; 20:1637–1647. doi:10.1016/j.pan.2020.10.044
25. Lee B., Adamska J.Z., Namkoong H., Bellin M.D., Wilhelm J., Szot G.L., et al. Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis. *J Clin Invest*. 2020; 130:2705–2711. doi:10.1172/JCI134066
26. Calderon B., Carrero J.A., Ferris S.T., Sojka D.K., Moore L., Epelman S., et al. The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages. *J Exp Med*. 2015; 212:1497–1512. doi:10.1084/jem.20150496
27. Wilden A., Glaubitz J., Otto O., Biedenweg D., Nauck M., Mack M., et al. Mobilization of CD11b+/Ly6chi monocytes causes multi organ dysfunction syndrome in acute pancreatitis. *Front Immunol*. 2022; 13:991295. doi:10.3389/fimmu.2022.991295
28. Sendler M., van den Brandt C., Glaubitz J., Wilden A., Golchert J., Weiss F.U., et al. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020; 158:253–269.e14. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.040
29. Baer J.M., Zuo C., Kang L.I., de la Lastra A.A., Borchering N.C., Knolhoff B.L., et al. Fibrosis induced by resident macrophages has divergent roles in pancreas inflammatory injury and PDAC. *Nat Immunol*. 2023; 24(9):1443–1457. doi:10.1038/s41590-023-01579-x
30. Trounson A., McDonald C. Stem cell therapy in clinical trials: progress and challenges. *A stem cell*. 2015; 17:11–22.
31. Kawakubo K., Ohnishi S., Kuwatani M., Sakamoto N. Mesenchymal stem cell therapy in acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2018;53:1–5. doi:10.1007/s00535-017-1363-9
32. Khatri R., Mazurek S., Petry S.F., Linn T. Mesenchymal stem cells promote the regeneration of pancreatic β -cells by suppressing the FoxO1 pathway. *Stem Cells Res Ther* 2020; 11:497. doi:10.1186/s13287-020-02007-9
33. Chen X., Cai C., Xu D., Liu Q., Zheng S., Liu L., et al. Human Mesenchymal Stem Cell Treated Regulatory CD23+CD43+ B Cells Alleviate Intestinal Inflammation. *Theranostics*. 2019; 9:4633–4647. doi:10.7150/thno.32260
34. Liu J., Liu Q., Chen X. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells on Regulatory B Cells. *Front. Immunol*. 2020; 11:1843. doi:10.3389/fimmu.2020.01843
35. Хаджибаев А.М., Атаджанов Ш.К., Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Мирзакулов А.Г. Актуальность и перспективы применения клеточных технологий в лечении острого панкреатита. *Вестник экстренной медицины*. 2022; 15(2):62–69 [Khadjibaev A.M., Atadzhanov Sh.K., Urazmetova M.D., Khadjibaev F.A., Mirzakulov A.G. Aktual'nost' i perspektivy primeneniya kletochnykh tekhnologiy v lechenii ostrogo pankreatita. *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2022; 15(2):62–69. In Russian].doi:10.54185/TBEM/vol15_iss2/a11
36. Yang Y., Huang Q., Luo C., Wen Y., Liu R., Sun H., et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *J Cell Physiol*. 2020; 235:1948–1961.
37. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regen Med*. 2019; 4:22.
38. Sarhan M., Land W.G., Tonnus W., Hugo C.P., Linkermann A. Origin and Consequences of Necroinflammation. *Physiol Rev*. 2018; 98(2):727–780. doi:10.1152/physrev.00041.2016
39. Li Q., Song W.J., Ryu M.O., Nam A., An J.H., Ahn J.O. et al. 2018 TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress down-regulation in mice. *Stem cell research & therapy*. 2018; 9(1):255. doi:10.1186/s13287-018-1009-8
40. Huang Q., Cheng X., Luo C. Placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by regulating macrophage polarization via secreting TSG-6. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12:337.

ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИНГ ЭТИОЛОГИЯСИ, ПАТОГЕНЕЗИ ВА ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ ЖИҲАТЛАРИ

А.М. ХАДЖИБАЕВ, М.Д. ЎРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, Б.Б. ШАРАХМЕДОВ

Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада ўткир панкреатит патогенезида иммун тизимнинг роли ўрганилган ва панкреонекрозни даволашда замонавий хужайра технологиялари кўриб чиқилган. Ўткир панкреатит мураккаб касаллик бўлиб, унда иммун-яллиғланиш реакциялари асосий роль ўйнайди. Бу жараёнларни тушуниш самарали терапевтик даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш учун жуда муҳимдир. Мақолада иммун жавобнинг фаоллашиши ўткир панкреатит патогенезига таъсир қилиши ҳамда уни коррекциялаш учун зарур бўлиши мумкинлиги таъкидланади, бу клиник амалиётда янги горизонтларни очади. Айниқса, панкреатик тўқиманинг регенерациясини яхшилаш ва яллиғланиш жавобини модуляция қилишга ёрдам берувчи хужайра технологияларини қўллашнинг потенциал имкониятлари кўриб чиқилган.

Шунингдек, лаборатория ҳайвонлари, масалан, каламушлар ва сичқонларда панкреонекрозни экспериментал моделлаштириш таҳлили келтирилган. Касалликни такрорлаш учун ишлатиладиган усуллар, шунингдек, патогенез механизмларини яхшироқ тушуниш ва энг янги хужайра технологияларини синаш имконини берган тажриба натижалари кўриб чиқилган. Шундай қилиб, мақола ошқозоноти безининг ўткир касалликларини ўрганишда мультидисциплинар ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди ва хужайра технологияларининг панкреонекрозни даволашда инновацион йўналиш сифатида истиқболли эканлигини намоён этади.

Калит сўзлар: ўткир панкреатит, панкреонекроз, иммун тизими, мезенхимал суяк илиги хужайралари (мезенхимал ўзак хужайралари), ошқозоноти беzi.

Сведения об авторах:

Хаджибаев Абдухаким Муминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экстренной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, председатель Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана.
E-mail: uzmedicine@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-8936-0034

Уразметова Мауса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией экспериментальной хирургии с трансплантологией РНЦЭМП.
ORCID: 0000-0002-1734-4454

Хаджибаев Фарход Абдухакимович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.
E-mail: arhangelsefarim1980@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8527-4021

Шарахмедов Бобур Ботирович – МНС. Врач-хирург высшей категории. Врач ординатор в отделении экстренной хирургии РНЦЭМП1.
E-mail: dr_leo089@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.05.2025

Information about authors:

Khadjiboev Abduhakim Muminovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Chairman of the Association of Emergency Medical Physicians of Uzbekistan.
E-mail: uzmedicine@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-8936-0034

Urazmetova Maisa Dmitrievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Transplantology at the Republican Research Center of Emergency Medicine.
ORCID: 0000-0002-1734-4454

Khadjiboev Farhod Abduhakimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery at RRCM.
E-mail: arhangelsefarim1980@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8527-4021

Sharakhmedov Bobur Botirovich – Junior Research Fellow, Surgeon of the highest category, Resident Doctor at the Department of Emergency Surgery at RRCM.
E-mail: dr_leo089@mail.ru

Received: 28.05.2025