

Воздействие антимедиаторной терапии на экспрессию матричной РНК Toll-подобных рецепторов и секрецию провоспалительных интерлейкинов у больных с осложнениями острого панкреатита

Горский В.А.¹, Агапов М.А.², Хорева М.В.¹, Армашов В.П.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (ректор — академик РАН, проф. С.А. Лукьянов), Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (ректор — академик РАН, проф. В.А. Садовничий), Москва, Россия

Резюме. *Актуальность.* Повреждение поджелудочной железы и развитие полиорганной недостаточности при остром панкреатите (ОП) реализуется через активацию Toll-подобных рецепторов (ТТР) и продукцию большого количества провоспалительных цитокинов. Применение препаратов, влияющих на данное звено патогенеза, может способствовать торможению этих процессов и уменьшать выраженность системного воспаления. *Цель:* изучение влияния терапии лорноксикамом на уровень экспрессии мРНК ТТР2, ТТР4 и секрецию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), оценка результатов проводимого лечения у пациентов с осложнениями ОП. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 334 пациента в возрасте от 25 до 68 лет. В 1-й группе ($n = 246$) проводилась стандартная консервативная терапия, во 2-й группе ($n = 88$) дополнительно в качестве антимедиаторной терапии в течение 5 суток назначался препарат лорноксикам. Оценивали ТТР2-, ТТР4-опосредованную продукцию цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), уровень экспрессии мРНК ТТР2 и ТТР4 в мононуклеарных клетках периферической крови (МНК), частоту системных и гнойно-воспалительных осложнений, общую летальность. *Результаты.* У пациентов с ОП в 51,5% случаев отмечено развитие системных осложнений, наиболее частым из которых была недостаточность желудочно-кишечного тракта. При применении лорноксикама наблюдалось уменьшение количества системных осложнений ($p = 0,00034$) и летальности ($p = 0,006$). При анализе экспрессии мРНК ТТР2 и ТТР4 в МНК на фоне использования лорноксикама отмечено ее снижение. Достоверные отличия экспрессии мРНК ТТР2 получены на 7-е ($p = 0,007$) и 12-е сутки ($p = 0,013$) лечения. В обеих группах на ранних этапах терапии было отмечено значительное увеличение выработки провоспалительных цитокинов. Использование лорноксикама позволило достоверно снизить выработку ФНО- α и ИЛ-6 к 3-м суткам стационарного лечения. *Выводы.* Применение лорноксикама на начальных этапах развития ОП снижает экспрессию мРНК ТТР2 и ТТР4 в МНК периферической крови пациентов, а также чрезмерную выработку провоспалительных цитокинов и риск развития системной воспалительной реакции. Это позволяет снизить частоту осложнений панкреатогенной токсемии, общее количество гнойных осложнений и летальность при данной патологии.

Ключевые слова: острый панкреатит, некротический панкреатит, панкреонекроз, лорноксикам, Toll-подобный рецептор (ТТР), ТТР2, ТТР4, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8).

The effect of anti-mediator therapy on the messenger RNA expression of Toll-like receptors and the secretion of inflammatory cytokines in acute pancreatitis complications

Gorskiy V.A.¹, Agapov M.A.², Khoreva M.V.¹, Armashov V.P.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. *Introduction:* Damage to the pancreas and the development of multiple organ failure in acute pancreatitis (AP) is realized through the activation of Toll-like receptors (TLR) and the production of a large number of inflammatory cytokines. The use of drugs that affect this link in pathogenesis can help inhibit these processes and reduce the severity of systemic inflammation. *Aim:* to study the effect of lornoxicam on the mRNA expression of TLR2, TLR4 and secretion of cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8), to evaluate the treatment of patients with complications of AP. *Materials and methods:* The study involved 334 patients from 25 to 68 years old with AP. 246 patients received standard treatment. Lornoxicam was used for 5 days in 88 patients. The TLR2-, TLR4-mediated cytokine production (IL-6, IL-8, TNF- α), the mRNA expression of TLR2 and TLR4 in peripheral blood mononuclear cells (MNCs), the frequency of the system and inflammatory complications, total mortality were evaluated. *Results.* Systemic complications of AP were noted in 51.5% of patients. The most common complication was gastrointestinal failure. Lornoxicam reduced the number of systemic complications ($p = 0.00034$) and mortality ($p = 0.006$).

There was a decrease in the mRNA expression of TLR2 and TLR4 in MNCs. Significant differences in the mRNA expression of TLR2 were obtained at 7 ($p = 0.007$) and 12 days ($p = 0.013$) of treatment. There was a significant increase in the production of inflammatory cytokines in the early stages of treatment in both groups. Treatment with lornoxicam significantly reduced the production of TNF- α and IL-6 by 3 days of treatment. **Conclusion.** Lornoxicam at the initial stages of the development of AP reduces the mRNA expression of TLR2 and TLR4 in the peripheral blood MNCs of patients. Treatment reduces the excessive production of inflammatory cytokines and the risk of developing a systemic inflammatory response (SIRS). Lornoxicam reduces toxemia complications, purulent complications and mortality in AP.

Keywords: acute pancreatitis (AP), necrotizing pancreatitis, pancreatic necrosis, lornoxicam, Toll-like receptor (TLR), TLR2, TLR4, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8).

Введение

Toll-подобные рецепторы (ТПР) играют большую роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете. Их основной задачей является участие в идентификации антигенов микроорганизмов клетками иммунной системы [1]. Помимо связывания с экзогенными лигандами, ТПР активно взаимодействуют с эндогенными молекулами, возникающими вследствие массивного повреждения тканей при травме или ишемии. Это сопровождается продукцией большого количества провоспалительных цитокинов и происходит без участия патогенной инфекции [2].

В англоязычной литературе такие лиганды носят название damage-associated molecular patterns (DAMPs), то есть молекулярные паттерны, связанные с повреждением (МПСП). Большинство из них представляют собой компоненты клеточного матрикса. К ним относятся белки теплового шока (HSP), гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин и многие другие [3]. В норме эндогенные лиганды и их рецепторы находятся в разных клеточных компартаментах и не взаимодействуют друг с другом. Их высвобождение происходит как в результате распада молекул внеклеточного матрикса, так и при массивной деструкции тканей [4]. Поступление малых концентраций эндогенных лигандов способствует активизации процессов восстановления клеток, в то время как большое их количество приводит к массивному повреждению тканей [5, 6].

Патогенез острого панкреатита (ОП) тесно связан с нарушениями как в врожденном, так и в адаптивном иммунитете. Существенный вклад в развитие асептического воспаления вносят такие провоспалительные цитокины, как циклооксигеназа (ЦОГ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) [7]. Еще одним компонентом, участвующим в активации воспалительного процесса при ОП, являются ТПР [8]. Высвобождаемые при разрушении клеток такие лиганды, как гепарансульфат и панкреатическая эластаза, могут активировать ТПР, способствуя

образованию NLRP3 инфламмасом, выбросу значительного количества провоспалительных цитокинов и запуску системной воспалительной реакции [9]. Основная масса эндогенных лигандов участвует в активации ТПР2 и ТПР4 [10, 11]. В эксперименте была выявлена повышенная экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ТПР4 в поджелудочной железе на ранних стадиях заболевания [12].

Генетически нокаутные по ТПР4 животные в экспериментальных моделях ОП имеют менее выраженное повреждение поджелудочной железы и легких [13]. При этом в данных моделях липополисахарид и бактерии не обнаруживаются в сыворотке или поджелудочной железе. ТПР4 экспрессируются клетками протокового эпителия поджелудочной железы, эндотелиальными клетками и тканевыми макрофагами и отсутствуют на поверхности ацинарных клеток [14]. Это свидетельствует о том, что МПСП являются эндогенными лигандами ТПР4.

Эволюция представлений о патогенезе ОП обусловила появление нескольких принципиально новых стратегий терапевтического воздействия. Фармакологическое ингибирование НМВG1, действующего как цитокин через ТПР, с помощью блокирующих антител уменьшает повреждение поджелудочной железы и легких при ОП в эксперименте [15]. Аналогичным образом повреждение легочной ткани и некроз ацинарных клеток уменьшается за счет фармакологического антагонизма пуринергических рецепторов P2x7 и ТПР9 [16]. Хлорохин, ингибируя эндосомальное окисление, требующееся для активации некоторых ТПР, также уменьшает степень тяжести повреждения поджелудочной железы и снижает летальность в экспериментальной модели тяжелого панкреатита [17].

Одно из направлений воздействия на системное воспаление при ОП связано с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Их основной эффект реализуется через блокирование ЦОГ-2, экспрессия которой на фоне воспаления обусловлена

повышением концентрации таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 и ФНО- α . Еще одним механизмом их влияния является подавление фактора транскрипции NF- κ B, необходимого для синтеза провоспалительных интерлейкинов [18]. В нашей работе сделана попытка более глубокого изучения механизмов антимиediatorного влияния лорноксикама, препарата, относящегося к группе НПВС, при лечении ОП.

Цели и задачи

Цель этой работы — изучение влияния терапии лорноксикамом на уровень экспрессии мРНК ТПР2, ТПР4 и секрецию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), а также оценка результатов проводимого лечения у пациентов с осложнениями ОП.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное исследование были включены 334 пациента с острым панкреатитом в возрасте от 25 до 68 лет. Мужчин было 211 (63,2%), женщин — 123 (36,8%). Больные были разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 246$) пациентам проводилась стандартная консервативная терапия, во 2-й группе ($n = 88$) дополнительно в качестве антимиediatorной терапии назначался препарат лорноксикам. Последний вводили внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 5 суток с момента начала лечения. Суточная доза препарата в первые 2 суток составляла 32 мг, на 3-й — 24 мг, на 4-е и 5-е — 16 мг.

Стандартная схема лечения ОП включала инфузионную, спазмолитическую, анальгетическую, антибактериальную терапию. С целью подавления внешней секреции пациенты получали октреотид (по 100–300 мкг 3 раза в сутки) и пантопразол (по 40 мг 2 раза в сутки). Пациентам с первых суток лечения проводилась нутритивная поддержка.

Для определения эффективности антимиediatorной терапии при ОП оценивали ТПР2-, ТПР4-опосредованную продукцию цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) МНК периферической крови, уровень экспрессии мРНК ТПР2 и ТПР4

Таблица 1. Системные осложнения у больных ОП

Осложнения панкреатогенной токсемии	1-я группа (n = 246)	2-я группа (n = 88)	P	Итого (n = 334)
Панкреатогенный шок	30 (12,2%)	6 (6,8%)	0,276	36 (10,8%)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	49 (19,9%)	12 (13,6%)	0,191	61 (18,3%)
Острая почечная недостаточность	99 (40,2%)	28 (31,8%)	0,163	127 (38,0%)
Интоксикационные расстройства сознания	42 (17,1%)	9 (10,2%)	0,126	51 (15,3%)
Недостаточность желудочно-кишечного тракта	116 (47,2%)	30 (34,1%)	0,034	146 (43,7%)
Острая дыхательная недостаточность	28 (11,4%)	9 (10,2%)	0,767	37 (11,1%)
Острая печеночная недостаточность	61 (24,8%)	19 (21,6%)	0,546	80 (24,0%)
Всего	141 (57,3%)	31 (35,2%)	0,00034	172 (51,5%)
Летальность	47 (19,1%)	6 (6,8%)	0,006	53 (15,9%)

в МНК, частоту системных и гнойно-воспалительных осложнений, общую летальность.

МНК периферической крови здоровых людей ($n = 15$) и больных ОП выделяли центрифугированием в градиенте плотности фиколла. МНК в концентрации 10^6 /мл культивировали 24 ч в среде RPMI 1640, содержащей антибиотик (100 мкг/мл), глутамин и 5% эмбриональной телячьей сыворотки. Для индукции выработки цитокинов использовали лиганды ТПР2 — пептидогликан (ПГ) (*Staphylococcus aureus*, «Sigma/Fluka») в концентрации 2,5 мкг/мл и ТПР4 — липополисахарид (ЛПС) (*Escherichia coli* 0127:B8, «Sigma») в концентрации 0,1 мкг/мл. Супернатанты МНК собирали и хранили при температуре -70°C .

Содержание цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) в супернатантах МНК определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа («e-Bioscience»).

Для выделения РНК из МНК периферической крови человека использовали коммерческие наборы «RNeasy Plus Mini Kit» («Qiagen», Германия) согласно рекомендации производителя. Были проанализированы равные количества РНК здоровых доноров и больных ОП. При проведении реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) использовали набор реагентов «High Capacity RNA to cDNA Master mix» («Applied Biosystems», США). Полученную комплементарную ДНК (кДНК) использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени. Использовали следующие праймеры: tlr2-Hs01014511_m1; tlr4-Hs00152939_m1; Human ACTB (beta-actin) Endogenous Control (FAM/MGB Probe) («Applied Biosystems», США). Реакционная смесь содержала 12,5 мкл Taqman Gene Expression Master Mix, 1,25 мкл Assay mix (праймеры), 2,5 мкл кДНК в общем объеме 25 мкл. Анализ проводили на приборе Applied Biosystems 7500.

Для анализа данных использовали метод $\Delta\Delta\text{Ct}$. Первый шаг анализа — нормализация по эндогенному контролю: $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}$ (мишень, TLR) – Ct (эндогенного контроля). Второй шаг — нормализация по калибратору: $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}$ (образца) – ΔCt (калибратора). β -актин был использован в качестве эндогенного контроля, пулированная кДНК здоровых доноров — в качестве калибратора. Экспрессию мРНК TLR в МНК больных ОП оценивали в относительных единицах (ОЕ), или relative quantity (RQ), по сравнению с контрольной группой (здоровые люди) и рассчитывали, как $\text{RQ} = 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$. Для определения описанных параметров кровь брали у пациентов на 1-е, 3-е, 7-е и 12-е сутки стационарного лечения. Статистическую обработку результатов исследований производили с использованием пакета программ Statistica 6.0 («Stat Soft»). Для сравнения групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Различия показателей в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 334 пациентов с острым панкреатитом у 172 (51,5%) отмечено

развитие системных осложнений. При этом в большинстве случаев одновременно имели место нескольких системных осложнений (табл. 1).

Самым частым осложнением была недостаточность желудочно-кишечного тракта, проявляющаяся парезом кишечника. Во 2-й группе больных ОП системные осложнения развивались статистически значимо реже ($p = 0,00034$). Летальность во 2-й группе была также статистически значимо меньше ($p = 0,006$).

Интересные данные были получены при оценке частоты развития гнойно-некротических осложнений (рис. 1). Их количество при применении лорноксикама по большому числу нозологий, за исключением забрюшинной флегмоны, оказалось ниже. Достоверного различия в их возникновении в обеих группах пациентов получено не было (8,1% в 1-й группе против 5,7% во 2-й группе).

Анализ экспрессии мРНК ТПР2, ТПР4 у больных с системными осложнениями ОП

При проведении исследования установлено, что в обеих группах больных с системными осложнениями ОП уровень экспрессии мРНК ТПР2 в МНК в 1-е сутки заболе-

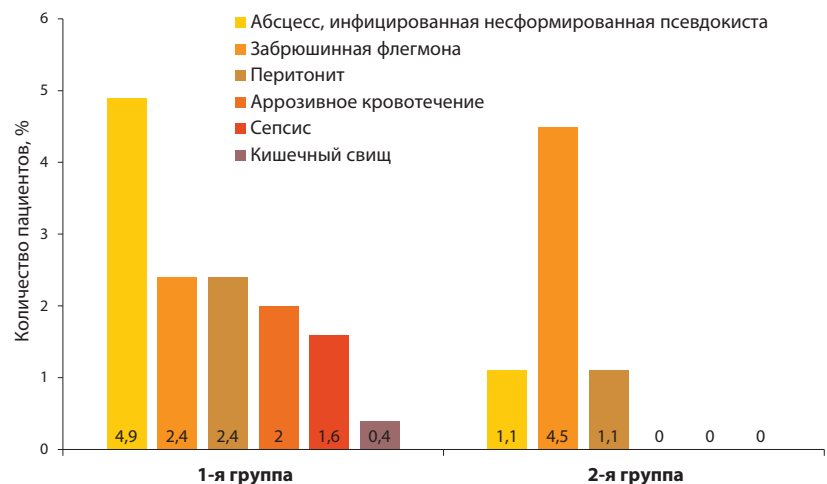


Рис. 1. Частота развития гнойно-деструктивных осложнений у пациентов с ОП

вания оказался достоверно выше, чем у здоровых доноров. К 3-м суткам стационарного лечения у пациентов, получавших стандартную терапию (1-я группа), отмечалось дальнейшее повышение экспрессии мРНК ТПР2. На 7-е и 12-е сутки показатель оставался на высоких цифрах. У пациентов, дополнительно получавших лорноксикам (2-я группа), к 3-м суткам повышения экспрессии мРНК ТПР2 выявлено не было, а к 7-м и 12-м суткам отмечалось ее снижение. Экспрессия мРНК ТПР2 оказалась достоверно ниже на 7-е ($p = 0,007$) и 12-е сутки ($p = 0,013$) стационарного лечения (рис. 2).

При сравнении со значениями в группе здоровых доноров экспрессия мРНК ТПР4 в МНК у больных с ОП обеих групп была также статистически значимо выше во все периоды наблюдения. Достоверных различий по этому показателю в 1-й и 2-й группе пациентов в первые 12 суток лечения получено не было (см. рис. 2).

Анализ ТПР2- и ТПР4-опосредованной выработки цитокинов у пациентов с системными осложнениями ОП

У пациентов с различными осложнениями панкреатогенной

токсемии мы проанализировали индуцированную ЛПС и ПГ выработку ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в динамике. В обеих группах в первые сутки отмечалось значительное увеличение выработки провоспалительных цитокинов по сравнению с группой здоровых доноров. У пациентов 1-й группы на 3-и сутки стационарного лечения отмечалось дальнейшее повышение уровня ТПР2-, ТПР4-опосредованной выработки ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, тогда как у пациентов, получавших лорноксикам, эти показатели снижались. Отличия по таким показателям, как ФНО- α и ИЛ-6, носили достоверный характер (рис. 3, 4, 5).

К 7-м и 12-м суткам показатель выработки ФНО- α в обеих группах имел разнонаправленную динамику. В 1-й группе уровень ИЛ-6 в эти сроки оставался на том же уровне, что и на 3-и сутки. Показатель выработки ИЛ-8 имел тенденцию к снижению. При применении лорноксикама к 7-м суткам наблюдалось некоторое повышение выработки цитокинов по сравнению с показателями на 3-и сутки, что может быть обусловлено прекращением проведения антимицелитарной терапии. К 12-м суткам вновь отмечалась тенден-

ция к снижению по большинству показателей.

Обсуждение

Известно, что тяжесть панкреатогенной токсемии и частота осложнений при ОП связана с объемом деструкции поджелудочной железы [19]. Большое количество продуктов деградации тканей, поступающих в системный кровоток, являются эндогенными лигандами для ТПР2 и ТПР4. Возникающая при этом полиорганная недостаточность в свою очередь связана с чрезмерной активацией ТПР и неконтролируемым выбросом в кровоток большого количества медиаторов воспаления. Доминирующими провоспалительными цитокинами при этом являются ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α [20].

Одним из медиаторов, участвующих в индукции генов провоспалительных молекул и активации иммунной системы, является ФНО- α . Развитие системного воспаления и полиорганной дисфункции ряд авторов связывает с чрезмерной продукцией данного цитокина. Однако имеется много противоречивой информации о продукции ФНО- α при ОП. В одних работах повышение уровня этого цитоки-

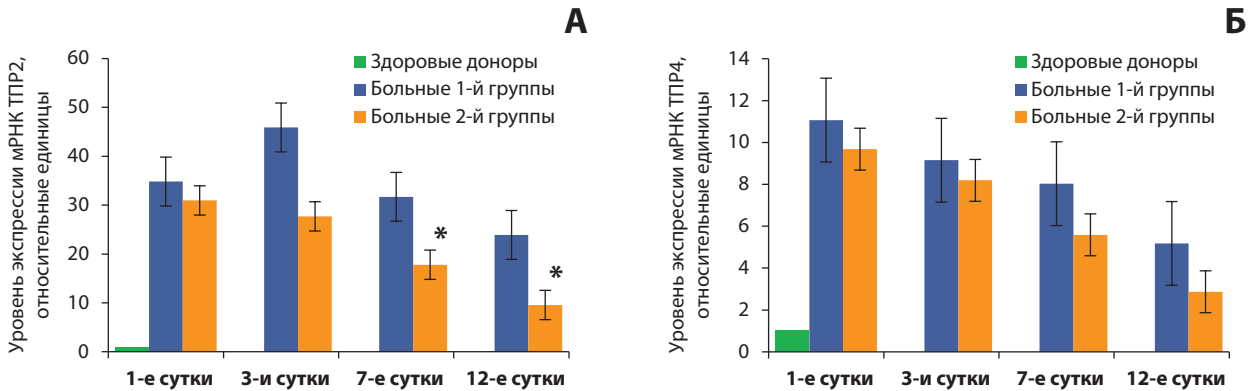


Рис. 2. Экспрессия мРНК ТПР2 (А) и ТПР4 (Б) в МНК больных с системными осложнениями ОП: * — статистически значимые различия значений между 1-й и 2-й группами больных ($p < 0,05$)

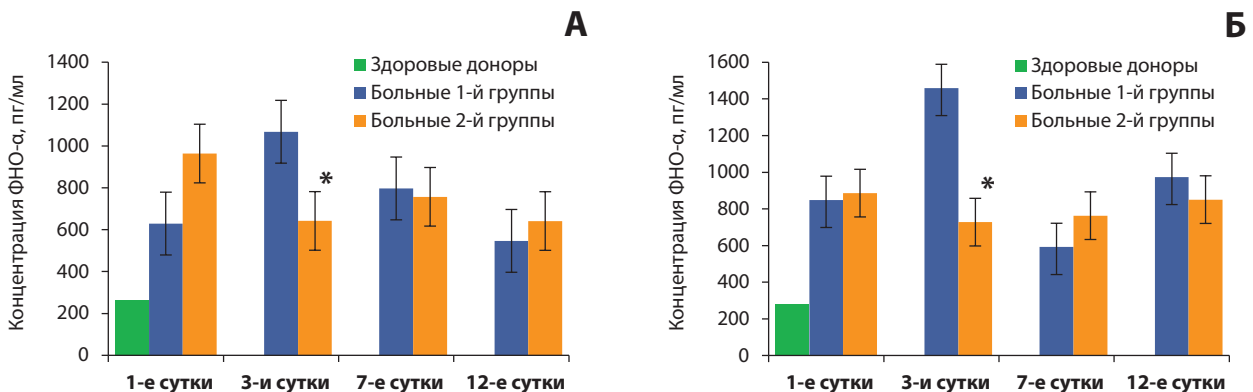


Рис. 3. Индуцированная ЛПС (А) и ПГ (Б) выработка ФНО- α МНК у здоровых доноров и больных с системными осложнениями ОП: * — статистически значимые различия значений между 1-й и 2-й группами больных ($p < 0,05$)

на при ОП на первой неделе заболевания коррелирует с степенью системного воспаления, в других — отличие носит недостоверный характер [21]. Больше прогностическое значение при ОП имеют значения продукции ИЛ-6 и ИЛ-8, как правило, коррелирующие с тяжестью заболевания [22, 23].

В нашем исследовании мы выявили повышенную ТПР2- и ТПР4-индуцированную выработку ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 МНК у больных ОП на первой неделе заболевания. Высокие значения провоспалительных цитокинов могут быть связаны с увеличенной экспрессией и повышенной функциональной активностью ТПР2 и ТПР4 в мононуклеарных клетках пациентов.

О вовлечении механизмов врожденного иммунитета и ТПР в патогенез ОП могут свидетельствовать выявленные нами высокие значения экспрессии мРНК ТПР2 и ТПР4 в МНК больных. Это подтверждается данными о том, что ферменты поджелудочной железы, попадающие во внеклеточную среду при деструкции клеток поджелудочной железы, способны активировать ТПР и действовать по типу МПСР [24].

На ранних стадиях ОП, помимо постоянного контроля уровня провоспалительных цитокинов, необходимо применение препаратов, снижающих их выработку. Поэтому целесообразно использование таких средств, как ингибиторы ЦОГ-2. Они воздействуют не только на метаболизм арахидоновой кислоты, но и на передачу сигналов через активированные ТПР. При анализе показателей отмечено достоверное снижение индуцированной лигандами ТПР2 и ТПР4 выработки провоспалительных цитокинов на третьи сутки заболевания у пациентов, получавших лорноксикам, по сравнению с больными, находящимися на стандартной терапии. Наличие статистически значимого снижения выработки ФНО- α и ИЛ-6 на 3-и сутки во 2-й группе пациентов может являться следствием проводимой терапии лорноксикамом.

Известно, что ТПР-опосредованная продукция провоспалительных цитокинов происходит с участием транскрипционного фактора NF- κ B. В исследованиях показано, что активация NF- κ B в первые часы после развития ОП активно подавляется ингибиторами ЦОГ-2 [25]. Возможно, именно через подавление

активации транскрипционного фактора NF- κ B осуществляется выявленное нами ингибирующее влияние лорноксикама на продукцию провоспалительных цитокинов.

Еще один интересный факт — участие ИЛ-8 в активации процессов повреждения тканей при гипоксии и реперфузии [26]. Как правило, к 3-м суткам лечения при ОП происходит коррекция гемодинамики, вследствие чего наступает реперфузия тканей. Все это может приводить к еще большим повреждениям ишемизированных тканей. Именно этот патологический процесс связывают с влиянием избыточного количества ИЛ-8. По нашим данным, пик продукции ИЛ-8 у пациентов, получавших только консервативную терапию, был зафиксирован как раз к 3-м суткам. Таким образом, повышенная экспрессия ИЛ-8 в начале заболевания может служить доказательством процесса реперфузионного повреждения тканей, усугубляющего течение ОП. В то же время применение лорноксикама в указанные сроки позволило снизить этот показатель.

На основании полученных сведений о возникновении осложнений панкреатогенной токсемии и эф-

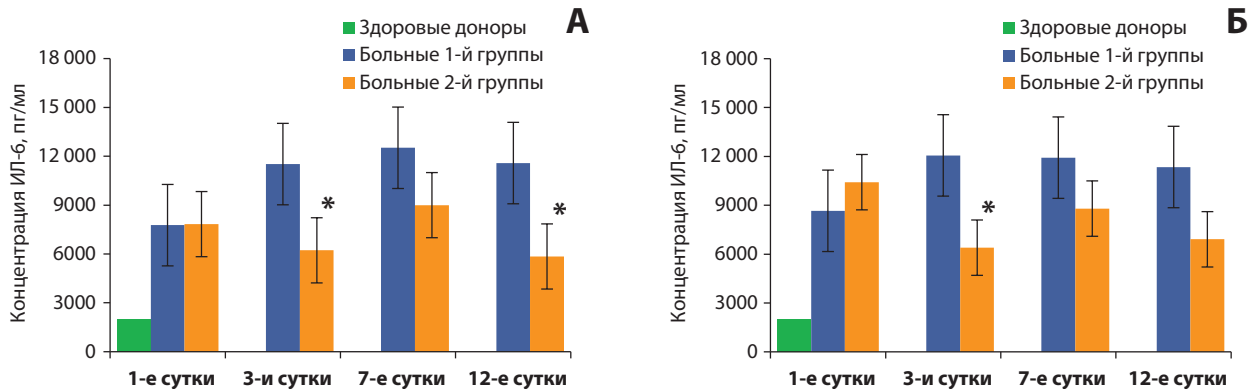


Рис. 4. Индуцированная ЛПС (А) и ПГ (Б) выработка ИЛ-6 МНК у здоровых доноров и больных с системными осложнениями ОП: * — статистически значимые различия значений между 1-й и 2-й группами больных ($p < 0,05$)

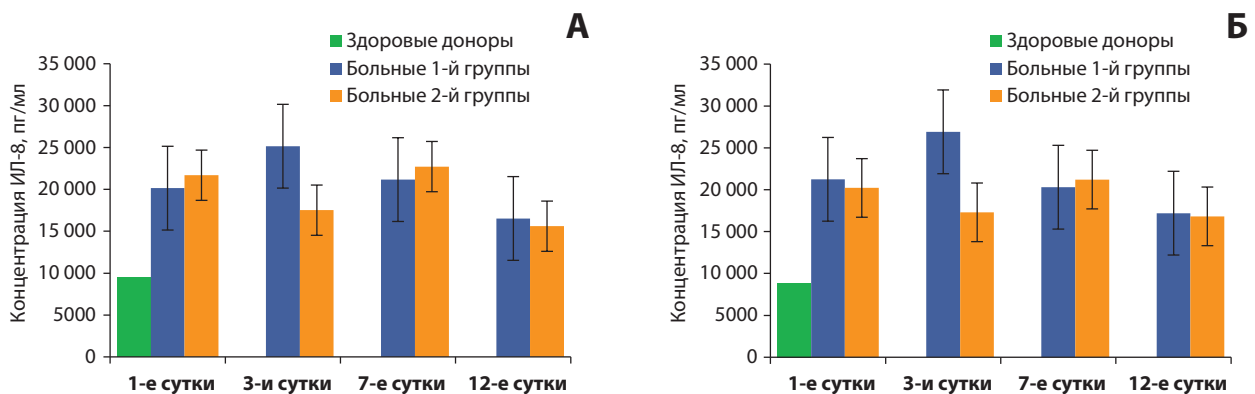


Рис. 5. Индуцированная ЛПС (А) и ПГ (Б) выработка ИЛ-8 МНК у здоровых доноров и больных с системными осложнениями ОП

фактах, возникающих при применении антимедиаторной терапии, следует сказать несколько слов о прогнозировании тяжести течения заболевания и оптимизации лечебной тактики. При наличии изначально высокого уровня экспрессии мРНК ТПР2 вероятность развития системных осложнений панкреатита возрастает. В то же время быстрое уменьшение этого показателя на фоне адекватного лечения отмечается у пациентов с благоприятным исходом заболевания. Мы наблюдали статистически значимое снижение экспрессии мРНК ТПР2 в группе пациентов, получающих антимедиаторную терапию на третьи сутки лечения. Эти данные коррелируют с другими исследованиями. Например, у пациентов с сепсисом увеличение экспрессии ТПР2 и ТПР4 является плохим прогностическим фактором, а низкая экспрессия помогает защититься от чрезмерного воспаления и повреждения тканей [27]. Соответственно, определение уровня экспрессии мРНК ТПР2 может служить прогностическим фактором тяжести течения ОП.

Заключение

У больных с системными осложнениями ОП на первой неделе заболевания отмечается высокий уровень экспрессии мРНК ТПР2 и ТПР4 и высокая функциональная активность этих рецепторов в МНК периферической крови. Все это приводит к выбросу в системный кровоток большого количества провоспалительных цитокинов. Использование лорноксикама на начальных этапах развития ОП снижает экспрессию мРНК ТПР2 и ТПР4 в МНК периферической крови пациентов, а также чрезмерную выработку провоспалительных цитокинов и риск развития системной воспалительной реакции. Применение этого препарата при лечении ОП позволяет статистически значимо снизить как частоту осложнений панкреатогенной токсемии, так и общее количество гнойных осложнений, что приводит к значительному уменьшению летальности от данной патологии.

Информация о конфликте интересов

Конфликты интересов у авторов отсутствуют.

Литература

1. Molteni M., Gemma S., Rossetti C. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation // *Mediators Inflamm.* — 2016. — P. 6978936. DOI: 10.1155/2016/6978936
2. Yu L., Wang L., Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance // *J. Cell. Mol. Med.* — 2010. — 14 (11). — P. 2592–603. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
3. Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S. et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock // *Nat. Med.* — 2007. — 13 (9). — P. 1042–9. DOI: 10.1038/nm1638
4. Li S., Hu Q., Huang J. et al. Mitochondria-derived damage-associated molecular patterns in sepsis: from bench to bedside // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2019. — 2019. — P. 6914849. DOI: 10.1155/2019/6914849
5. Leifer C.A., Medvedev A.E. Molecular mechanisms of regulation of Toll-like receptor signaling // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — 100(5). — P. 927–941. DOI: 10.1189/jlb.2MR0316-117RR
6. Grazioli S., Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases // *Front Immunol.* — 2018. — 9. — P. 832. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00832
7. Dambrauskas Z., Giese N., Gulbinas A. et al. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — 16 (15). — P. 1845–53. DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1845
8. Xiping Z., Chongmei Z., Dijiong W., Xinge J. Possible role of toll-like receptor 4 in acute pancreatitis // *Pancreas.* — 2010. — 39 (6). — P. 819–24. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ca065c
9. Ding J.L., Li Y., Zhou X.Y. et al. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice // *Inflamm Res.* — 2009. — 58 (11). — P. 783–90. DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0
10. Erridge C. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? // *J. Leukoc. Biol.* — 2010. — 87 (6). — P. 989–99. DOI: 10.1189/jlb.1209775
11. Vaz J., Akbarshahi H., Anderson R. Controversial role of toll-like receptors in acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — 19 (5). — P. 616–630. DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.616
12. Ding J.L., Zhou Z.G., Zhou X.Y. et al. Attenuation of acute pancreatitis by peroxisome proliferator-activated receptor- α in rats: the effect on Toll-like receptor signaling pathways // *Pancreas.* — 2013. — 42 (1). — P. 114–22. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182550cc4
13. Sharif R., Dawra R., Wasiluk K. et al. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice // *Gut.* — 2009. — 58 (6). — P. 813–9. DOI: 10.1136/gut.2008.170423
14. Li Y., Zhou Z.G., Xia Q.J. et al. Toll-like receptor 4 detected in exocrine pancreas and the change of expression in cerulein-induced pancreatitis // *Pancreas.* — 2005. — 30 (4). — P. 375–81. DOI: 10.1097/01.mpa.0000160959.21580.41
15. Sawa H., Ueda T., Takeyama Y. et al. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — 12 (47). — P. 7666–70. DOI: 10.3748/wjg.v12.i47.7666
16. Hoque R., Sohail M., Malik A. et al. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2011. — 141 (1). — P. 358–69. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.041
17. Yasuda H., Leelahavanichkul A., Tsunoda S. et al. Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2008. — 294 (5). — P. F1050–8. DOI: 10.1152/ajprenal.00461.2007
18. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Журавлева М.В. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты лорноксикама: вопросы эффективности и безопасности // *Рос. Мед. Журн.* — 2016. — 25. — С. 1676–1682. Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Zhuravleva M.V. Obezbolivayushij i protivovospalitel'nyj ehffekty lornoksikama: voprosy ehffektivnosti i bezopasnosti [Analgesic and anti-inflammatory effects of lornoxicam: efficacy and safety] // *RMJ.* — 2016. — 25. — S. 1676–1682. (in Russ.)
19. Zorniak M., Beyer G., Mayerle J. Risk stratification and early conservative treatment of acute pancreatitis // *Visc. Med.* — 2019. — 35 (2). — P. 82–89. DOI: 10.1159/000497290
20. Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Algül H., Habtezion A. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2017. — 153 (5). — P. 1212–1226. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.071
21. Malleo G., Mazzon E., Siriwardena A.K., Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor- α in acute

- pancreatitis: from biological basis to clinical evidence // *Shock*. — 2007. — 28 (2). — P. 130–40. DOI: 10.1097/shk.0b013e-3180487ba1
22. *Nieminen A., Maksimow M., Mentula P. et al.* Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis // *Crit Care*. — 2014. — 18 (3). — P. R104. DOI: 10.1186/cc13885
23. *Kolber W., Dumnicka P., Maraj M. et al.* Does the automatic measurement of interleukin 6 allow for prediction of complications during the first 48 h of acute pancreatitis? // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — 19 (6). pii: E1820. DOI: 10.3390/ijms19061820
24. *Hietaranta A., Mustonen H., Puolakkainen P. et al.* Proinflammatory effects of pancreatic elastase are mediated through TLR4 and NF-kappaB // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — 323 (1). — P. 192–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.077
25. *Seo S.W., Jung W.S., Piao T.G. et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — 13 (16). — P. 2298–2304. DOI: 10.3748/wjg.v13.i16.2298
26. *Novovic S., Andersen A.M., Ersboll A.K. et al.* Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study // *JOP*. — 2009. — 10 (3). — P. 256–62.
27. *Salomão R., Martins P.S., Brunialti M.K. et al.* TLR signaling pathway in patients with sepsis // *Shock*. — 2008. — 30 (1). — P. 73–7. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318181af2a

Сведения об авторах

Горский Виктор Александрович — д.м.н., профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, e-mail: gorviks@yandex.ru

Агапов Михаил Андреевич — д.м.н., заведующий отделением хирургии № 1 МНОЦ Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, e-mail: getinfo911@mail.ru

Хорева Марина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, e-mail: markhoreva@yandex.ru

Армашов Вадим Петрович — к.м.н., доцент кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, e-mail: armashovvp@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-5108-1400

———— * ————