

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Плеханов А.Н., Решетников Д.И., Товаршинов А.И.

Бурятский филиал научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН,
г. Улан-Удэ

Резюме. В обзоре представлены сведения о патогенетических механизмах развития острого панкреатита и полиорганной недостаточности. Показано, что IL-1 является одним из важных факторов в оценке степени тяжести панкреатита. Выработка этого интерлейкина обеспечивает клинику острого панкреатита, а также то, что IL-1 обладает прямым цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток. В статье отмечено, что под влиянием IL-1 происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов. При развитии воспалительного процесса взаимодействие свободных радикалов с липидами мембран обеспечивает формирование перекисных соединений, обладающих четко выраженной хемотаксической активностью в отношении фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток.

Ключевые слова: острый панкреатит, патогенез, интерлейкин-1, ПОЛ.

Plekhanov A.N., Reshetnikov D.I., Tovarshinov A.I.

ROLE OF IL-1 AND LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS

Abstract. The review article presents data concerning pathogenetic mechanisms of acute pancreatitis development and poly-organ insufficiency. It was shown IL-1 is among important factors that may determine a severity degree of pancreatitis. Production of this cytokine provides clinical features of acute pancreatitis, as well as direct cytotoxic effect upon tumor cells. The article also deals with intensified lipid superoxide generation caused by IL-1. Upon development of inflammatory events, interactions between free radicals and membrane lipids provide synthesis of superoxide compounds that display distinct chemotactic activity towards phagocytes and other immunocompetent cells. (*Med. Immunol., vol. 11, N 2-3, pp 141-146*)

Знание патогенетических механизмов развития панкреатита и его осложнений является неотъемлемой частью лечения больных данного профиля. Тактика лечения и прогноз зависят от правильной интерпретации клинических и лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований, выполненных с учетом возможных патогенетических механизмов.

Цель настоящего обзора – рассмотреть имеющиеся в современной литературе данные о некоторых механизмах развития панкреатита и синдрома полиорганной недостаточности (СПН).

В последнее время широко обсуждается роль интерлейкинов (IL) в патогенезе панкреатита, а патогенетически обоснованное лечение заболевания основывается на направленном снижении их продукции [3, 12, 16, 19]. Последнее может достигаться за счет применения препаратов, в частности пентоксифиллина, уменьшающих синтез и высвобождение IL [16, 23]. В работе [9] отмечено положительное действие данного препарата на уровень TNF α в крови и проявления острого панкреатита (ОП). Несколько раньше пентоксифиллин у больных ОП применили [32]. Авторы считают перспективным комбинированное лече-

Адрес для переписки:

Плеханов Александр Николаевич,
Министерство здравоохранения
Республики Бурятия
670001, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ,
Дом Правительства, 1.
Тел.: (3012) 55-11-61, 21-49-20.
E-mail: plekhanov.a@mail.ru

ние панкреатита с включением этого препарата, коррекцией состояния иммунной системы, обеспечением адекватного питания и использования традиционных методов терапии.

Роль ИЛ в механизме развития воспалительных изменений в ткани поджелудочной железы (ПЖ) подробно освещена в работах [9, 19]. Особый интерес представляет исследование уровня ИЛ-1 как фактора, который может определять степень тяжести панкреатита [4, 6, 17, 41].

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) включает три протеина: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и антагонист рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1га), который, в отличие от первых двух, является антагонистом без агонистической активности [29, 31]. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β были синтезированы как предшественники-агонисты рецепторов ИЛ, после чего они были редуцированы до размеров 31- и 17-килодальтон, которые оказывали максимальный биологический эффект. Эти два соединения в наибольшей степени вызывали эффект стимуляции иммунного ответа и оказывали максимальное провоспалительное действие. Идентификация ИЛ-1га как антагониста ИЛ-1 привлекла к себе внимание в связи с возможностью его использования в клинической практике для модуляции воспалительной реакции и иммуногенеза.

Несмотря на то что ИЛ-1 α и - β имеют не более 25% сходной последовательности аминокислот в своей структуре, они оба оказывают одинаковое биологическое действие, а все три пептида эффективно взаимодействуют со вторым типом ИЛ-1 рецепторов [17]. Рецепторы 1-го типа были обнаружены на Т-клетках, фибробластах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах, а также на многих клетках других видов. Рецепторы 1-го типа локализованы в основном цитоплазматически и опосредуют эффекты ИЛ-1 [47]. Рецепторы 2-го типа, которые были идентифицированы на В-клетках, нейтрофилах и клетках костного мозга, имеют менее выраженную внутриклеточную организацию. Связывание и последующая инактивация ИЛ-1 рецепторами второго типа может представлять собой, по мнению [44], противовоспалительный механизм. Рецепторы второго типа рассматриваются также в качестве предшественников водорастворимых факторов связывания ИЛ-1, которые могут оказывать антагонистический эффект в отношении биологического действия ИЛ-1 [45]. Именно способность ИЛ-1га связываться с рецепторами 1-го типа ИЛ-1 лежит в основе его противовоспалительного действия. Первично ИЛ-1 продуцируется мононуклеарными фагоцитами, но также может вырабатываться эндотелиальными клетками, кератиноцитами, синовиальными клетками, астроцитами, остеобластами, нейтрофилами, глиальными клетками и другими клеточными популяциями. Продукция

ИЛ-1 может быть стимулирована большим числом факторов, включая эндотоксины, цитокины, микроорганизмы и антигенные раздражители. Как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β синтезируются без гидрофобной фазы, как это имеет место в отношении менее активного 31-кд прекурсора [35]. Механизм секреции ИЛ-1 неясен, однако известно, что данный процесс зависит от скорости его синтеза и, в частности, образования 17-кд частицы.

Одним из наиболее важных биологических эффектов ИЛ-1 является активация лимфоцитов и особенно активирование Т-хелперов, которая требует взаимодействия антигенного комплекса и рецепторов Т-клеток. В присутствии ИЛ-1 данная реакция становится более быстрой, а пролиферативная активность Т-хелперов увеличивается. ИЛ-1 также увеличивает продукцию Т-лимфоцитарных цитокинов, таких как ИЛ-2, а также ИЛ-2 рецепторов. В отсутствие ИЛ-1 не наблюдается иммунного ответа, формируется состояние толерантности. Отмечается синергическое действие ИЛ-1 и многих колониестимулирующих факторов в отношении пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга.

Продукция ИЛ-1 обеспечивает разнообразную симптоматику ряда заболеваний. Так, ИЛ-1 оказывает действие на центральную нервную систему, что приводит к развитию лихорадки, летаргического состояния, медленноволнового сна, анорексии и высвобождению кортикотропин-рилизинг фактора. Действие ИЛ-1 на гепатоциты приводит к снижению синтеза альбуминов и к увеличенной продукции белков «острой фазы» – амилоидного белка, С-реактивного пептида, комплемента [29]. По-видимому, с целью обеспечения необходимого количества аминокислот для синтеза указанных белков под влиянием ИЛ-1 происходит катаболизм белков мышечной ткани. ИЛ-1 эффекты на суставы заключаются в стимуляции пролиферации синовиоцитов, резорбции хрящевой и костной ткани, изменений со стороны депо коллагена. Эти эффекты ИЛ-1 на мышцы и суставы связаны с развитием миалгий и артралгий, сопровождающих формирование соответствующих заболеваний [24, 29]. ИЛ-1 стимулирует адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам за счет увеличенного синтеза адгезивных молекул, а также действует на сосуды, вызывая вазодилатацию, что лежит в основе развития проявлений септического шока. Многие из провоспалительных эффектов ИЛ-1 связаны с его способностью стимулировать метаболизм арахидоновой кислоты с формированием многочисленных эйкозаноидов, таких как простагландин E2 и лейкотриен B4, которым присуща функция вторичных мессенджеров. ИЛ-1 индуцирует синтез цитокинов, включая TNF α , ИЛ-6, GM- колониестимулирующий фактор,

а так же продукцию самого ИЛ-1 в виде обратного положительного влияния. Кроме того, ИЛ-1, также как TNF, обладает прямым цитотоксическим действием в отношении опухолевых и вирусинфицированных клеток. Следует также заметить, что TNF и ИЛ-1 обладают многочисленными сходными эффектами, за исключением того, что TNF не оказывает прямого эффекта на пролиферацию лимфоцитов [29].

Антагонист рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1га или ИЛ-1γ) в обычных условиях секретируется в течение воспалительного процесса. Его продукция индуцируется многими цитокинами, включая ИЛ-4, ИЛ-1га, TGF-β, а также сам ИЛ-1. Продукция ИЛ-1га обеспечивает модуляцию эффектов самого ИЛ-1 в ходе развертывания воспалительного процесса. В экспериментальных условиях показано, что применение ИЛ-1га у кроликов предотвращает летальность, индуцированную бактериальным липополисахаридом [33].

Биологические системные и локальные эффекты ИЛ-1 реализуются на уровне регуляции иммунологической системы, включая активацию Т-клеток, увеличение экспрессии рецепторов ИЛ-2, синергическое действие ИЛ-1 и ИЛ-6 в отношении продукции ИЛ-2 и действие на другие факторы роста Т-клеток, а также активацию В-клеток путем индукции ИЛ-4 и синергический эффект с остальными цитокинами — стимуляторами роста В-клеток [9].

Учитывая то, что под влиянием ИЛ-1 происходит интенсификация процессов ПОЛ, [31] высказали предположение о роли данного соединения в повышении риска формирования СПН.

В этой связи важными являются данные о том, что перекисные соединения, формирующиеся в процессе ПОЛ, представляют собой супероксидный анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН) и синглетный кислород (O_2) [20, 30]. Данные соединения отличаются между собой как по стабильности молекул, так и по способности индуцировать повреждения тканей. Наиболее реактогенной является молекула ОН, но как O_2^- , так и H_2O_2 могут быть превращены в ОН путем воздействия ферментативной активности и переходных металлов. Причем ввиду постоянного наличия в тканях металлов, способствующих подобным превращениям, их активность находится под постоянным контролем: молекулы металлов — железа и меди — тесно связаны с транспортными белками (трансферрином) [25].

Свободные радикалы постоянно образуются в ходе нормального метаболизма как за счет утери электронов из дыхательной цепи, так и в виде побочных продуктов обмена арахидоновой кислоты. При развитии воспалительного процесса свободные радикалы образуются в больших ко-

личествах фагоцитами и способствуют гибели микроорганизмов. Взаимодействие радикалов с липидами мембран обеспечивает формирование перекисных соединений, обладающих четко выраженной хемотактической активностью в отношении фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток [5, 20, 42]. Это обеспечивает последующую динамику воспалительного процесса. Свободные радикалы также вызывают экспрессию молекул, которые участвуют в адгезивном эффекте в ходе развития микроваскулярного тромбообразования [33]. В последнее время уточнена роль свободных радикалов в качестве вторичных мессенджеров, вовлеченных в процессы внутриклеточной передачи информации, что приводит к активации клеток, участвующих в воспалительном процессе: установлена высокая чувствительность факторов транскрипции NF-κB и AP-1 к действию свободных радикалов [48].

Усиление ПОЛ регистрируется в различных клинических условиях, включая ишемию и реперфузию, непроходимость кишечника, трансплантацию органов, а также реваскуляризацию ишемизированных конечностей. В течение ишемии отмечается возрастание регуляторных влияний на ксантиноксидазу и поэтому при восстановлении кровотока и доставке молекулярного кислорода возникает усиленное образование супероксид-аниона [20, 22]. При этом увеличивается содержание данного фермента в ишемизированной ткани, поскольку превращение ксантиндеоксигеназы в ксантиноксидазу происходит под влиянием внутриклеточного кальция, что опосредуется увеличением активности кальцийзависимых протеаз и служит пусковым моментом подобной трансформации. Кроме того, увеличивается количество субстрата для ксантиноксидазы, поскольку уменьшение содержания клеточного АТФ сопровождается возрастанием содержания АМФ, который затем катаболизируется в гипоксантин. Подобное сочетание условий — высокой активности ксантиноксидазы при увеличении содержания субстрата ее активности — сопровождается избыточной продукцией O_2^- и интенсификацией процессов ПОЛ.

Следует подчеркнуть, что свободные радикалы формируются также в просвете кишечника вторично по отношению к окислительному метаболизму насыщенных липидов и ксенобиотиков и дыхательной активности бактерий [49]. Присутствие ионов железа в просвете кишечника обеспечивает катализ образования ОН, что, в свою очередь, вызывает повреждение эпителия кишечника и его малигнизацию.

В то же время в организме присутствует целый ряд продуктов и энзимов, которые снижают повреждающий эффект свободных радикалов.

Ферментативные компоненты антиоксидантной системы включают супероксиддисмутазу (СОД), которая катализирует превращение O_2 в H_2O_2 и H_2O ; каталазу, которая затем превращает H_2O_2 в H_2O и O_2 и глутатион-пероксидазу, которая редуцирует H_2O_2 до H_2O путем окисления глутатиона. Восстановление окисленного глутатиона достигается в последующем за счет активности глутатионредуктазы. Данные ферменты также требуют присутствия активности некоторых металлов, являющихся их кофакторами: селена — для глутатионпероксидазы, меди, цинка или магния — для СОД и железа — для каталазы [42].

Неферментативное звено антиоксидантной системы представлено жирорастворимыми витаминами — Е и А или провитамином А бета-каротином, а также водорастворимыми веществами — витамином С и глутатионом. Витамин Е, локализованный в мембранах, может прерывать разворачивание процессов ПОЛ и внутриклеточную сигнализацию, связанную с разворачиванием данных нарушений. Витамин Е может также непосредственно инактивировать O_2 , HO и O_2 [24]. Витамин Е включает различные токоферолы и токотриенолы, которые получают из растительных жиров. Наиболее биологически активной формой является альфа — токоферол. Витамин А включает набор ретинолов, получаемых из различных продуктов растительного и животного происхождения. Так, бета-каротин (провитамин А) находится в различных фруктах и овощах и составляет около 25% от общей активности витамина А. Витамин А способен прерывать цепные реакции, лежащие в основе ПОЛ и прямо связывать O_2 [20]. На уровне слизистой оболочки кишечника бета-каротин превращается в ретинол.

Витамин С (аскорбиновая кислота) способен непосредственно инактивировать HO , H_2O_2 и гипохлорную кислоту. В определенных условиях витамин С оказывает прооксидантный эффект. Так, было показано, что при его взаимодействии с железом усиливается перекисная окисление липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран [27]. Наконец, внутриклеточный глутатион, который синтезируется из цистеина, глицина и глутамата, может инактивировать свободные радикалы как прямо, так и опосредованно за счет участия в ферментативных энзиматических процессах (глутатионпероксидаза). Кроме того, глутатион необходим для поддержания ферментных и других внутриклеточных систем в редуцированном состоянии. Большая часть глутатиона синтезируется паренхимой печени и около 40% его секретируется вместе с желчью. Биологическое значение глутатиона желчи усматривается в защитной роли его по отношению к ксенобиотикам

и ПОЛ в просвете кишечника и защите эпителия от действия свободных радикалов [43].

Указанные ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы находятся в тесном взаимодействии между собой. Комплексный характер взаимодействия антиоксидантов лежит в основе принципа их комплексного использования при различных формах свободнорадикального повреждения тканей организма.

Увеличение процессов ПОЛ и снижение (истощение) ресурсов АОС доказаны при различных формах экспериментального панкреатита. Первое наблюдение было сделано *ex vivo* на препаратах ПЖ собак, у которых панкреатит вызывали ишемией ткани железы путем частичного пережатия панкреатического протока [43]. В данных условиях предварительное применение аллопуринола тормозило активность ксантиноксидазы и блокировало развитие воспалительного процесса. Патогенетическая роль свободнорадикальных механизмов была в последующем подтверждена на моделях церулеин-индуцированного панкреатита [49], холин-дефицитной диеты [24], ретроградного внутрипротокового введения таурохолата [29], а также в условиях рефлюкс-панкреатита, вызываемого окклюзией общего желчного протока [40].

Таким образом, интерлейкин-1 и продукты перекисного окисления липидов находятся в постоянной взаимосвязи при развитии острого панкреатита. Данные факторы поддерживают развитие воспалительного процесса в поджелудочной железе и обеспечивают выраженность этого процесса в организме. В этой связи важными являются данные о том, что перекисные соединения, формирующиеся в процессе ПОЛ, обладают выраженной хемотаксической активностью в отношении фагоцитарных клеток и других иммунокомпетентных клеток при остром панкреатите. Данный факт следует учитывать при выборе лечебной тактики при остром панкреатите.

Список литературы

1. Анастасиев В.В. Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. — Н.Новгород, 1999. — 103 с.
2. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение // *Int. J. Immunorehab.* — 1997. — № 6. — Р. 20-26.
3. Георгадзе А.К., Георгадзе А.А., Гудкова Н.И. Современные принципы иммунокоррекции в лечении острого панкреатита // 1 Московский международный конгресс хирургов. — М., — 1995. — С. 211-213.
4. Герасимов А.А., Намоконов Е.В., Давыдов С.О. Иммунологические критерии прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений

- в хирургии // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 395-396.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. — СПб-М, 2001. — 316 с.
 6. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия). — Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб, 1998. — 46 с.
 7. Думпис Т.И., Корячкин В.А., Галкина О.В., Тотолян А.А. Состояние системы иммунитета у общехирургических больных, оперированных с использованием многокомпонентной общей анестезии // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 397.
 8. Егорова В.Н., Толстой А.Д., Андреев М.И., Смирнов М.Н. Иммунотерапия с использованием ронколейкина в комплексном лечении острого панкреатита // Terra Medica. — 1999. — N 3. — С. 28-30.
 9. Запороженко Б.С. Изменение активности ферментов крови и уровня фактора некроза опухоли при лечении экспериментального панкреатита с применением пентоксифиллина // Клінін. хірургія. — 2004. — № 3. — С. 13-14.
 10. Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н., Лебедев М.Ф. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным IL-2. Пособие для врачей. — СПб, 2001. — 23 с.
 11. Костюченко А.Л. Ронколейкин: иммунорекоррекция в лечении сепсиса. — СПб, 2000. — 111 с.
 12. Кузнецов В.П., Маркелова В.П., Лазанович В.А. и др. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинтерферона // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 11-20.
 13. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Леплина О.Ю. и др. Энергия Т-клеток при гнойно-септических заболеваниях // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3-4. — С. 401-402.
 14. Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. и др. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // Клінін. лабор. діагностика. — 2001. — № 12. — С. 37-40.
 15. Миронов П.И., Руднов В.А. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе // Анестезиол. и реаниматол. — 1999. — № 3. — С. 54-59.
 16. Останин А.А., Зайнутдинов Ю.Г., Стрельцова Е.И. и др. Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным IL-2 // Вестник хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 79-84.
 17. Останин А.А., Леплина О.Ю. Иммунологические маркеры основных синдромов системного воспаления у больных с хирургической инфекцией // Russ. J. Immunol. — 2000. — V. 5, N 3. — P. 289-300.
 18. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Часть 1. Иммунологические маркеры ССВО // Вестник хирургии. — 2002. — Т. 161, № 3. — С. 101-107.
 19. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслав А.А. Патогенез острого панкреатиту та поліорганна недостатність: сучасні погляди (огляд літератури) // Журнал АМН України. — 1997. — Т. 3, № 4. — С. 582-599.
 20. Ринейская О.Н. Перекисное окисление липидов, активность ферментов антиоксидантной защиты и системы комплемента у крыс с ожоговой травмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1997. — 18 с.
 21. Чадаев А.П., Буткевич А.Ц., Свиридов С.В. и др. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом // Хирургия. — 2004. — № 7. — С. 15-18.
 22. Чернышев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361-368.
 23. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 415-429.
 24. Эфрон А.Г. Цитокины как иммунномодуляторы течения воспалительного процесса. — Смоленск, 1998. — 115 с.
 25. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 7-16.
 26. Curley P.J. Endotoxin, cellular immune dysfunction and acute pancreatitis // Ann. R. Coll. Engl. — 2005. — Vol. 78. — P. 531-535.
 27. De Beaux A.C., Goldie A.S., Ross J.A. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis // Brit. J. Surg. — 1996. — Vol. 83, N 3. — P. 349-353.
 28. Denham W., Fink G., Yang I., Greek H. Small molecule inhibition of TNF gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity // Amer. Surg. — 2003. — Vol. 63, N 12. — P. 1045-1049.
 29. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. — 2004. — Vol. 87. — P. 147-167.
 30. Ebert M., Yokoyama M., Ishiwata T. Alteration of fibroblast growth factor and receptor after acute pancreatitis in human // Pancreas. — 2002. — Vol. 18, N 3. — P. 240-246.
 31. Essayan D.M., Fox C., Levi-Schaffer F., Alam R., Rosenwasser L.J. Biologic activities of IL-1

and its role in human disease // J. of Allergy and Clinical Immunology. – 1998. – Vol. 102, N 3. – P. 127-144.

32. Farkas G., Marton J. Complex treatment of infected necrotizing pancreatitis // Orv. Hetil. – 1998. – Vol. 139, N 38. – P. 2235-2240.

33. Fraticelli A., Serrano C.V., Bochner B.S., Felli R. Hydrogen peroxide and superoxide modulate leukocyte adhesion molecule expression and leukocyte endothelial adhesion // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1310. – P. 251-270.

34. Gotzinger P., Sautner T., Spittler A. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment // Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 166, N 8. – P. 628-632.

35. Hallay J., Kovacs G., Szarmari K. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48, N 41. – P. 1488-1492.

36. Hirota M., Nozawa F., Okaba A. SIRS and CARS: discussion based on the pathologic condition of acute pancreatitis // Rinsho Byon. – 2000. – Vol. 48, N 6. – P. 527-532.

37. Kylanpaa-Back M.L., Takala A., Kempainen E. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis // Scand. J. Gastroent. – 2001. – Vol. 36, N 10. – P. 1100-1107.

38. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis // Brit. J. Surg. – 2005. – Vol. 83, N 7. – P. 919-923.

39. Muller C., Uhl W., Printzen G. Role of precalcitonin and G-CSF in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis // Gut. – 2000. – Vol. 46, N 2. – P. 233-238.

40. Norman J.G., Fink G.W., Denham W., Barks F. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42, N 8. – P. 1783-1789.

41. Norman J.A., Yang J.A., Fink G.A., Golds K. Severity and mortality of experimental pancreatitis

are dependent on interleukin-1 converting enzyme (ICE) // J. Interferon Cytokine Res. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 113-118.

42. Pappalardo G., Guadalajara A., Maiani G. Antioxidant agents and colorectal carcinogenesis: Role of beta-carotene, vitamin E and vitamin C // Tumori. – 1996. – Vol. 82. – P. 6-12.

43. Rau B., Cebulla M., Uhl W. The clinical value of human pancreatic-specific protein, procarboxypeptidase B as an indicator of necrotizing pancreatitis // Pancreas. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 134-139.

44. Richter A., Nebe T., Kattermann R. Immune paralysis in acute pancreatitis – HLA-DR antigen expression on CD14⁺DR⁺ monocytes // Langenbecks Arch. Chir. – 1996. – Vol. 381, N 11. – P. 38-41.

45. Richter A., Nebe T., Wende K. HLA-DR expression in acute pancreatitis // Eur. J. Surg. – 2005. – Vol. 165, N 10. – P. 947-951.

46. Satoh A, Miura T, Satoh K. Human Leucocyte Antigen-DR Expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis // Pancreas. – 2002. – Vol. 25, N 3. – P. 245-50.

47. Schilmerich J. Interleukins in acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 219. – P. 37-42.

48. Sen C., Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription // Faseb. J. – 1996. – Vol. 10. – P. 709-715.

49. Stone W., Papas A. Tocopherols and the etiology of colon cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 1006-1015.

50. Tolstoy A.D., Smirnov M.N., Andreev M.I. First experience in treating severe acute pancreatitis with recombinant human interleukin-2 // Int. J. Ummunorehabilit. – 2000. – Vol. 2, N 3. – P. 126-129.

поступила в редакцию 02.02.2009

отправлена на доработку 04.03.2009

принята к печати 25.03.2009