

УДК 616.37.001.5-002.4

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76><https://elibrary.ru/LENHCM>

Коррекция воспалительной реакции на дискретной модели острого постманипуляционного панкреатита

Максим Анатольевич Ранцев¹✉, Пётр Алексеевич Сарапульцев²,
Олег Николаевич Чупахин³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

³ Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ r-ma@bk.ru

Аннотация

Введение. Острый постманипуляционный панкреатит (ОПП) является частым осложнением эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки. Чаще развивается острый панкреатит средней степени тяжести, чем тяжелый острый панкреатит.

Цель работы — определить влияние соединения L-17 из группы замещенных тиадиазинов на выраженность воспалительной реакции при ОПП средней степени тяжести.

Материалы и методы. Исследована выраженность воспалительной реакции при экспериментальном ОПП после операции на крысах с применением соединения L-17. В процессе настоящего исследования оценивались лабораторные показатели выраженности воспалительной реакции, включая лейкоцитарную формулу и уровень повышения концентрации основных интерлейкинов. Проанализированы морфологические данные, позволяющие провести оценку динамики клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при ОПП в эксперименте.

Результаты. Показано снижение выраженности воспалительной реакции по данным лейкоцитарной формулы, концентрации цитокинов и морфологического исследования воспалительного инфильтрата поджелудочной железы.

Обсуждение. Эффективность предложенной методики операции формирования ОПП доказана развитием острого панкреатита у всех оперированных животных. Большинство методик острого панкреатита в эксперименте не обладает подобной эффективностью. Полученные данные подтверждают мнение многочисленных авторов, что вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются фактором риска развития ОПП. В исследовании использовано соединение L-17, представитель новой группы органических соединений — замещенных тиадиазинов, обладающих дезагрегантным и антикоагулянтным действием. Эффект воздействия соединения L-17 на гемокоагуляционные показатели крови связан с противовоспалительным механизмом действия соединения L-17.

Заключение. Введение соединения L-17 при экспериментальном ОПП позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции.

Ключевые слова: острый панкреатит, постманипуляционный панкреатит, операция моделирования панкреатита

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (протокол заседания № 02/21 от 1 декабря 2021 г.).

Для цитирования: Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н. Коррекция воспалительной реакции на дискретной модели острого постманипуляционного панкреатита // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76>. EDN: <https://elibrary.ru/LENHCM>.

Correction of the Inflammatory Reaction in the Discrete Model of Acute Post-manipulation Pancreatitis

Maksim A. Rantsev^{1✉}, Petr A. Sarapultsev², Oleg N. Chupakhin³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

³ I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

✉ r-ma@bk.ru

Abstract

Introduction. Acute post-manipulation pancreatitis (APP) is a common complication of endoscopic interventions on the major duodenal papilla of the duodenum. Moderate acute pancreatitis develops more often than severe acute pancreatitis.

The purpose of the work is to determine the effect of compound L-17 of the group of substituted thiadiazines on the severity of the inflammatory reaction in moderate severity APP.

Materials and methods. The severity of the inflammatory reaction in experimental APP after surgery in rats using the compound L-17 was studied. During this study, laboratory indicators of the severity of the inflammatory reaction were assessed, including the leukocyte count and the level of increase in the concentration of the major interleukins. Furthermore, morphological data was analyzed to allow an assessment of the dynamics of the cellular composition of the inflammatory infiltrate of the pancreas in the APP in the experiment.

Results. A decrease in the severity of the inflammatory reaction was shown according to leukocyte count, cytokine concentration, and a morphological study of the inflammatory infiltrate of the pancreas.

Discussion. The effectiveness of the proposed surgical technique for the formation of APP has been proven by the development of acute pancreatitis in all animals operated. Most experimental methods for acute pancreatitis have no such effectiveness. The data obtained confirm the opinion of numerous authors that interventions on the major duodenal papilla are a risk factor for the development of APP. The study used the compound L-17, which is a representative of a new group of organic compounds, substituted thiadiazines, which have a disaggregant and anticoagulant effect. The effect of compound L-17 on the hemocoagulation parameters of blood is associated with the anti-inflammatory mechanism of action of compound L-17.

Conclusion. Administration of compound L-17 in moderate-severity experimental APP can reduce the severity of the inflammatory reaction.

Keywords: acute pancreatitis, post-manipulation pancreatitis, pancreatitis modeling surgery

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. This study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 02/21 of December 1, 2021).

Для цитирования: Rantsev MA, Sarapultsev PA, Chupakhin ON. Correction of the inflammatory reaction in the discrete model of acute post-manipulation pancreatitis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):69–76. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76>. EDN: <https://elibrary.ru/LBNHCHM>.

© Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н., 2024

© Rantsev M. A., Sarapultsev P. A., Chupakhin O. N., 2024

Введение

Острый панкреатит по-прежнему остается актуальной проблемой современной абдоминальной хирургии. Общеизвестно, что одной из основных причин его развития является желчнокаменная болезнь [1]. Развивающиеся ее осложнения нередко служат показаниями к выполнению эндоскопических ретроградных диагностических или лечебных вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки (*лат.* papilla duodeni major). Нередко вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются методом выбора при лечении заболеваний желчевыводящих путей

и поджелудочной железы. Выполнение эндоскопических вмешательств на *papilla duodeni major* может осложняться развитием острого постманипуляционного панкреатита (ОПП) [2–7]. Несмотря на то, что технология и оборудование для такого вида эндоскопических вмешательств продолжают совершенствоваться, снижение частоты развития и лечение ОПП по-прежнему остается серьезной клинической проблемой. Частота возникновения ОПП, по данным многочисленных литературных источников, может достигать 3,5–15 % [2, 4–6, 8, 9]. Дискуссия о преобладании того ли иного фактора в патогенезе развития ОПП после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке продолжается и в настоящее время. К факторам риска возникновения ОПП относят: предшествующие случаи острого панкреатита, повторные вмешательства на сосочке, дисфункцию сфинктера Одди, наличие стентирования, термическое воздействие, рубцовые (склерозирующие) изменения, пожилой или молодой возраст. До сих пор ведутся многочисленные споры относительно значимости перечисленных факторов в инициализации ОПП, особенно относительно риска гендерной принадлежности пациентов [7, 8, 10–12]. При сочетании факторов риск развития ОПП может увеличиваться до 25 % [13]. ОПП средней степени тяжести развивается до 28,8 % у больных после эндоскопических вмешательств, а тяжелой степени — в 5–10 % [2, 4, 8, 10, 14, 15]. Развитие ОПП средней степени тяжести сопровождается развитием транзиторной органной дисфункции, которая сочетается выраженной воспалительной реакцией. Это, несомненно, требует проведения комплекса интенсивной терапии, направленной на купирование явлений органной дисфункции и недопущение развития системного воспаления. Развитие системного воспаления таит в себе реальный риск усугубления органной дисфункции с развитием тяжелого течения ОПП и летального исхода.

Цель работы — определение возможности снижения выраженности воспалительной реакции при ОПП в эксперименте на примере дискретной модели введением соединения L-17 из группы замещенных тиадиазинов.

Материалы и методы

Дизайн эксперимента включал в себя выполнение 40 операций по воспроизведению экспериментальной дискретной модели ОПП. Модель заключается в формировании экспериментального ОПП в результате выполнения оперативного вмешательства — временного пережатия лигатурой основного протока поджелудочной железы и краевого сосуда двенадцатиперстной кишки — у крысы после лапаротомии под общим обезболиванием (патент РФ на изобретение № 2388063 от 27 апреля 2010 г.). Моделирование ОПП проводили на здоровых половозрелых нелинейных крысах в возрасте 4–6 месяцев средней массой 250 г.

Экспериментальные процедуры с животными одобрены этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии науки (УрО РАН) (протокол заседания № 02/21 от 1 декабря 2021 г.), выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенции по охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986), а также нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (*англ.* European Science Foundation, ESF), Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным (2000).

Все животные с ОПП были разделены на четыре группы: две контрольные группы (каждая по 10 особей) с ОПП без медикаментозного воздействия (группы 1 и 3) и две экспериментальные группы (каждая по 10 особей) с введением соединения L-17 (группы 2 и 4). Соединение вводилось в суточной дозе 40 мг/кг, однократно, внутривенно. Соединение L-17 (2-морфолино-5-фенил-6 Н-1,3,4-тиадазин гидробромид из группы 5-фенилзамещенных-6Н-1,3,4-тиадазин-2-аминов) синтезировано в Институте органического синтеза имени И. Я. Постовского УрО РАН группой ученых под руководством академика РАН О. Н. Чупахина. Выведение животных из эксперимента осуществляли гуманным способом в 1 и 7 сутки течения заболевания. Для оценки результатов выполняли общий анализ крови (табл. 1), исследование концентрации интерлейкинов (*англ.* Interleukin, IL) периферической крови (табл. 2) и гистоморфологическое исследование ткани воспалительного инфильтрата поджелудочной железы с подсчетом клеточного состава на 1 мм² (табл. 3).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета программ Statistica 12. Проверка представленных данных на нормальность выполнена тестом Шапиро — Уилка; результат его выполнения указал на нормальность распределения большинства показателей ($p > 0,05$), поэтому данные представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее арифметическое (англ. Mean); m — ошибка среднего арифметического. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При сравнении лабораторных данных в 1 и 7 сутки использованы U -тест Манна — Уитни и тест Уилкоксона для зависимых и независимых выборок, т. к. тест Левена на гомогенность дисперсий указал на разнородность сравниваемых данных ($p < 0,05$).

Результаты

Формирование ОПП средней степени тяжести выявлено макроскопически и гистологически у всех 40 животных. В 1 сутки из эксперимента выведено по 10 животных в каждой группе. Суточной летальности в обеих группах не наблюдалось.

Таблица 1

Показатели лейкоцитарной формулы ($10^9/\text{л}$) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR)

Группы животных	Лейкоциты	Гранулоциты	Лимфоциты	Моноциты	NLR
Интактные	$4,1 \pm 1,43$	$0,71 \pm 0,35$	$1,4 \pm 0,69$	$0,09 \pm 0,04$	$0,5 \pm 0,01$
ОПП, 1 сутки (группа 1)	$4,09 \pm 0,53^*$	$2,57 \pm 0,32^*$	$1,38 \pm 0,32$	$0,15 \pm 0,05$	$1,83 \pm 0,31$
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	$2,1 \pm 0,23^{*+}$	$1,18 \pm 0,13^{*+}$	$0,5 \pm 0,14^{*+}$	$0,06 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,44$
ОПП, 7 сутки (группа 3)	$4,08 \pm 0,20^*$	$2,14 \pm 0,19^*$	$1,26 \pm 0,18$	$0,29 \pm 0,03^*$	$1,77 \pm 0,29^*$
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	$3,05 \pm 0,19^*$	$1,21 \pm 0,18^{*+}$	$1,8 \pm 0,19^{*+}$	$0,36 \pm 0,05^{*+}$	$0,67 \pm 0,15^*$

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 2–4; + — между группами 1 и 3, 2 и 4.

В 1 сутки течения экспериментального ОПП в группе 1 количество лейкоцитов находилось на верхней границе нормы — $(4,09 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$; в группе 2 на нижней границе нормы — $(2,1 \pm 0,23) \times 10^9/\text{л}$. Количество гранулоцитов $((2,57 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л})$ и моноцитов $((0,15 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л})$ в группе 1 значительно превышало их количество у интактных животных (гранулоциты — $(0,71 \pm 0,35) \times 10^9/\text{л}$; моноциты — $(0,09 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$) и в группе 2 (гранулоциты — $(1,18 \pm 0,13) \times 10^9/\text{л}$; моноциты — $(0,06 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$). Количество лимфоцитов в группе 1 $((1,38 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л})$ находилось на уровне интактных животных $((1,4 \pm 0,69) \times 10^9/\text{л})$, а в группе 2 отмечены проявления лимфопении — $(0,5 \pm 0,14) \times 10^9/\text{л}$. Значения NLR в группах 1 ($1,83 \pm 0,31$) и 2 ($1,9 \pm 0,44$) находились на одном уровне, хотя и превышали значения интактных животных ($0,5 \pm 0,01$).

К 7 суткам выраженных отличий между группами 3 и 4 не выявлено. Однако количество гранулоцитов в группе 3 $((2,14 \pm 0,19) \times 10^9/\text{л})$ превышало их количество в группе 4 $((1,21 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л})$. Выявлено увеличение количества моноцитов $((0,36 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л})$ и лимфоцитов $((1,8 \pm 0,19) \times 10^9/\text{л})$ в группе 4 по сравнению с группой 3 $((0,29 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$ ($1,26 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$ соответственно), а также значительное повышение NLR в группе 3 до $(1,77 \pm 0,29)$.

Таблица 2

Концентрация интерлейкинов сыворотки крови, пг/мл

Группы животных	TNF α	IL-1 β	IL-6	IL-10
Интактные	$12,3 \pm 5,9$	$16,6 \pm 4,6$	$22,4 \pm 7,7$	$2,28 \pm 3,0$
ОПП, 1 сутки (группа 1)	$73,2 \pm 39,6^*$	$119,6 \pm 35,9^*$	$39,9 \pm 2,4^*$	$80,3 \pm 15,0^*$
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	$44,0 \pm 12,6^{*+}$	$63,68 \pm 15,9^{*+}$	$37,8 \pm 1,7^*$	$58,4 \pm 4,3^{*+}$
ОПП, 7 сутки (группа 3)	$22,1 \pm 3,0^*$	$32,5 \pm 2,7^*$	$34,9 \pm 2,4^*$	$51,9 \pm 4,3^*$
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	$31,1 \pm 6,4^*$	$28,5 \pm 1,9^*$	$32,7 \pm 2,9^*$	$6,2 \pm 0,5^{*+}$

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 2–4; + — между группами 1 и 3, 2 и 4.

Концентрация большинства интерлейкинов (фактор некроза опухоли (англ. Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF α), IL-1 и IL-10) в группе 1 в 1 сутки течения ОПП превышала их концентрацию в группе 2. Концентрация TNF α в группе 1 составила $(73,2 \pm 19,6)$ пг/мл, а в группе 2 — $(43,96 \pm 12,6)$

пг/мл, превышая значения интактных животных. Концентрация IL-1 β в группе 1 ((119,6 $\pm$ 35,9) пг/мл) была выше, чем в группе 2 ((63,7 $\pm$ 15,9) пг/мл). Концентрация IL-6 не имела различий между группами 1 и 2: (39,9 $\pm$ 2,4) и (37,8 $\pm$ 1,7) пг/мл соответственно. Концентрация IL-10 в группе 1 ((80,34 $\pm$ 18,0) пг/мл) была выше в сравнении с показателями группы 2 ((58,35 $\pm$ 4,3) пг/мл).

К 7 суткам течения экспериментального ОПП концентрация интерлейкинов TNF α , IL-1 и IL-10 в группах 3 и 4 закономерно снижалась и была сопоставима. Концентрация IL-10 в группе 4 ((6,2 $\pm$ 0,5) пг/мл) на фоне введения соединения L-17 была в несколько раз меньше, чем в группе 3 ((51,9 $\pm$ 4,3) пг/мл).

Таблица 3

Клеточный состав воспалительного инфильтрата поджелудочной железы, в 1 мм²

Группы животных	Гранулоциты	Моноциты	Лимфоциты	Плазмоциты
ОПП, 1 сутки (группа 1)	14,42 $\pm$ 0,37	2,67 $\pm$ 0,23	1,84 $\pm$ 0,11	0,8 $\pm$ 0,08
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	4,94 $\pm$ 0,36*	1,64 $\pm$ 0,19*	4,9 $\pm$ 0,37*	0,38 $\pm$ 0,09*
ОПП, 7 сутки (группа 3)	16,22 $\pm$ 0,27	2,50 $\pm$ 0,1	2,66 $\pm$ 0,12	0,94 $\pm$ 0,1
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	7,2 $\pm$ 0,32*	1,9 $\pm$ 0,28*	4,45 $\pm$ 0,35*	0,48 $\pm$ 0,12*

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между группами 1 и 2, 3 и 4.

При исследовании клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы количество гранулоцитов в 1 сутки в группе 1 ((14,42 $\pm$ 0,37) в 1 мм²) превышало их количество в группе 2 ((4,94 $\pm$ 0,36) в 1 мм²). Количество моноцитов в воспалительном инфильтрате в группе 1 ((2,67 $\pm$ 0,23) в 1 мм²) было выше, чем в группе 2 ((1,64 $\pm$ 0,19) в 1 мм²). Количество лимфоцитов ((4,90 $\pm$ 0,37) в 1 мм²) в группе 2 в 1 сутки течения ОПП, напротив, превышало значения группы 1 ((1,84 $\pm$ 0,11) в 1 мм²). Количество плазмоцитов в группе 1 ((0,8 $\pm$ 0,08) в 1 мм²) значительно превышало их количество в группе 2 ((0,38 $\pm$ 0,1) в 1 мм²).

Исследование воспалительного инфильтрата поджелудочной железы к 7 суткам показало значительное превышение количества гранулоцитов в группе 3 (до (16,22 $\pm$ 0,27) в 1 мм²) в сравнении с группой 4 ((7,2 $\pm$ 0,32) в 1 мм²). Количество моноцитов в группе 3 ((2,5 $\pm$ 0,1) в 1 мм²) оставалось высоким по сравнению с группой 4 ((1,9 $\pm$ 0,28) в 1 мм²). Напротив, количество лимфоцитов в группе 4 ((4,45 $\pm$ 0,35) в 1 мм²) превышало их количество в группе 3 ((2,66 $\pm$ 0,12) в 1 мм²). Количество плазмоцитов в сравниваемых группах незначительно отличалось от 1 суток, но оставалось более высоким в группе 3 ((0,94 $\pm$ 0,1) в 1 мм²).

Обсуждение

Эффективность предложенной авторами методики выполнения операции по формированию ОПП в эксперименте доказана развитием острого панкреатита у всех оперированных животных. Большинство предлагаемых методик формирования острого панкреатита в эксперименте не обладает подобной эффективностью [16, 17]. Полученные результаты соответствуют литературным источникам, приводящим данные о том, что вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются фактором риска развития острого постманипуляционного панкреатита [2–7, 18–22].

Полученные нами данные анализа показателей периферической крови и морфометрии воспалительного инфильтрата позволяют говорить о снижении выраженности воспалительной реакции при экспериментальном ОПП на фоне введения соединения L-17. Введение соединения L-17 животным с экспериментальным ОПП уже в 1 сутки течения заболевания позволило снизить выработку интерлейкинов как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности, причем к 7 суткам наблюдалось выраженное снижение секреции противовоспалительного IL-10 практически до значений интактных животных. Повышение количества моноцитов и лимфоцитов на фоне введения соединения L-17 указывает на стимуляцию регенераторных и репаративных процессов. Наиболее объективные данные получены при морфометрии воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при экспериментальном ОПП. Выявлено, что в группах с экспериментальным ОПП происходит прогрессирование воспалительного процесса, что подтверждается увеличением количества гранулоцитов и плазмоцитов, тогда как введение соединения L-17 уже с 1 суток течения

ОПП позволяет не только снизить активность воспалительного процесса (снижение количества гранулоцитов и плазмоцитов), но и стимулирует клетки участвующие в регенераторных и репаративных процессах (увеличение количества моноцитов (или макрофагов) и лимфоцитов).

Использованное в исследовании соединение L-17 (2-морфолино-5-фенил-6 Н-1,3,4-тиадазин, гидробромид) является представителем группы замещенных тиадазинов, обладающих биологическим эффектом в виде дезагрегантного и некоторого антикоагулянтного действия, по данным проведенных О. Н. Чупахиным и др. [23] начальных фармакологических исследований *in vivo* и *in vitro*. Ранее выявленный эффект воздействия соединения L-17 на гемокоагуляционные показатели крови при ОПП, вероятно, связан с его противовоспалительным механизмом действия, что соответствует литературным данным о связи воспалительной реакции и коагулопатических нарушений, развивающихся при остром панкреатите [24–31]. Противовоспалительный эффект соединения L-17 подтвержден положительными изменениями лейкоцитарной формулы, снижением уровня цитокинемии и, что особенно важно, изменением клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы.

В ходе проведенных нами параллельных исследований [32–34] установлено, что на молекулярном уровне действие соединения L-17 может быть обусловлено ингибированием действия переносчика серотонина (*англ.* Serotonin Transporter, SERT) и частичным антагонизмом к 5-HT₃-и 5-HT_{1A}-рецепторам серотонина, что обуславливает анистрессорный эффект и проявляется повышением иммунореактивности c-Fos в миндалевидном теле и снижением ее в гиппокампе. Описанные механизмы действия L-17, аналогичные по эффекту атипичным антипсихотикам, вероятно, могут объяснять его действие как на иммунную систему, так и воспалительную реакцию при остром постманипуляционном панкреатите [35, 36].

В целом полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале новых подходов к терапевтическому лечению острого панкреатита, которые могут заключаться в применении мультитаргетных лекарственных препаратов, направленных на общие патогенетические звенья различных патологических процессов и заболеваний.

Заключение

Введение соединения L-17 лабораторным животным с экспериментальным ОПП позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции.

Полученные данные позволяют говорить о необходимости проведения дальнейших работ по изучению потенциала мультитаргетных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной активностью для лечения острых хирургических заболеваний, в частности острого панкреатита.

Список источников | References

1. Revishvili ASH, Kubyshkin VA, Zatevahin II, Bagnenko SF, Polushin YuS, Maistrenko NA, et al. *Acute Pancreatitis*. Moscow; 2020. 54 p. EDN: <https://elibrary.ru/epwodt>.
2. Karyampudi A, Nabi Z, Reddy DN. Risk factors and prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An update. *EMJ*. 2021;6(4):96–108. Available from: <https://clck.ru/389pRq> [accessed 15 October 2023].
3. Akshintala VS, Goenka MK, Kamal A, Rai VK, Ghosh S, Talukdar R, et al. Sa1386 risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis in high-risk patients: Secondary analysis of a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5 Suppl):AB219–AB220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.489>.
4. Cahyadi O, Tehami N, de-Madaria E, Siau K. Post-ERCP pancreatitis: Prevention, diagnosis and management. *Medicina*. 2022;58(9):1261. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58091261>.
5. Lin Y, Liu X, Cao DQ, Tang JH, Wen JJ, Li TF, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(22):5185–5190. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201711_13838.
6. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020;55(1):95–99. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701069>.

7. Arslan U, Cayci H M, Doğan G, Erdogdu UE, Tardu A, Yiğit D, et al. Post-ERCP complications, risk factors and management of complications. *Laparoscopic Endoscopic Surgical Science*. 2021;28(2):93–98. DOI: <http://doi.org/10.14744/less.2021.58966>.
8. Mohammed AO, Ahmed EA, Omar AS, El-Amin H. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study in Upper Egypt. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2015;34(1):1–10. DOI: <http://doi.org/10.4103/1110-1121.153364>.
9. Perdigoto D N, Gomes D, Almeida N, Mendes S, Alves AR, Camacho E, et al. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in the indomethacin era — A prospective study. *GE — Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2019;26(3):176–183. DOI: <https://doi.org/10.1159/000492313>.
10. Ribeiro IB, Silvino do Monte Junior E, Neto AAM, et al. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2495–2506. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2495>.
11. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, Li W, Dong M, Suo ZW, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *European Journal of Medical Research*. 2014;19 (1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F2047-783X-19-26>.
12. Syrén E, Eriksson S, Enochsson L, Eklund A, Sandblom G. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BJS Open*. 2019;3(4):48–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.50162>.
13. Morales SJ, Sampath K, Gardner TB. A review of prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(5):286–292. PMID: 29991936.
14. Köseoğlu H, Solakoğlu T, Başaran M, Özer Sarı S, Tahtacı M, Yaman S, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2020;83(4):598–602. Available from: <https://clck.ru/389tMs> [accessed 15 October 2023].
15. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline — updated June 2014. *Endoscopy*. 2014;46(09):799–815. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0034-1377875>.
16. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB*. 2006;8(4):264–286. DOI: <http://doi.org/10.1080/13651820500467358>.
17. Yang X, Yao L, Fu X, Mukherjee R, Xia Q, Jakubowska MA, et al. Experimental acute pancreatitis models: History, current status, and role in translational research. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:614591. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2020.614591>.
18. Deviere J. Post-ERCP pancreatitis: Still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021;53(04):367. DOI: <http://doi.org/10.1055/a-1369-9031>.
19. Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Desai M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: Summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;97:153. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.005>.
20. Tse F, Liu J, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3:CD009662. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009662.pub3>.
21. Park C H, Park S W, Yang M J, Moon SH, Park DH. Pre- and post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surgical Endoscopy*. 2022;36(3):2052–2061. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00464-021-08491-1>.
22. Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, et al. Post-ERCP pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2010;17(1):70–78. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00534-009-0220-5>.
23. Chupakhin ON, Sidorova LP, Perova NM, Charushin VN, Rusinov VL, Muljar AG, inventors; Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-tekhnologicheskoe predpriyatie “Ligand”. Substituted 5R₁6R₂–1,3,4-thiadiazine-2-amines and pharmaceutical compositions as pharmacologically active agents with anticoagulant and antiaggregant effects. Russian Federation patent RU 2259371. 2005 August 27. 20 p. (In Russ.).
24. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):354. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>.
25. Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness: A pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest*. 2009;136(5):1413–1419. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.08-2616>.
26. Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *Journal of Inflammation Research*. 2023;16:57–67. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S388216>.
27. Vlasov AP, Anaskin SG, Vlasova TI, Rubtsov OYu, Leshchankina NYu, Muratova TA, et al. Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: Triggers and organ damage. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(4):21–28. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202104121>.
28. Chooklin S, Chuklin S, Sherhen G. Crosstalk between inflammation and coagulation in pancreatitis-induced renal injury in experimental and clinic acute pancreatitis. *HPB*. 2020;22(Suppl 2):S213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.046>.

29. Sharma N, Gulati S, Punjabi M, Gupta GK, Gulati R. Significance of early coagulation parameters screening in predicting severity of acute pancreatitis. *International Journal of Medical Research Professionals*. 2020;6(3):91–95. Available from: <https://clck.ru/38A4un> [accessed 17 October 2023].
30. Kang H, Yang Y, Zhu L, Zhao X, Li J, Tang W, et al. Role of neutrophil extracellular traps in inflammatory evolution in severe acute pancreatitis. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(23):2773–2784. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002359>.
31. Chooklin S, Pidhirnyy B. Correlation of coagulation indicators with inflammatory markers in the acute pancreatitis patients. *Pancreatology*. 2016;16(4): S165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.594>.
32. Sarapultsev A, Chupakhin O, Rantsev M, Sarapultsev P, Danilova I, Medvedeva S, et al. Effects of 1,3,4-thiadiazine compound with antidepressant properties in ligation model of acute pancreatitis. *General Physiology and Biophysics*. 2018;37(5):549–562. DOI: https://doi.org/10.4149/gpb_2018012.
33. Sarapultsev A, Vassiliev P, Grinchii D, Kiss A, Mach M, Osacka J, et al. Combined in silico, ex vivo, and in vivo assessment of L-17, a thiadiazine derivative with putative neuro- and cardioprotective and antidepressant effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13626. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413626>.
34. Sarapultsev AP, Vassiliev PM, Sarapultsev PA, Chupakhin ON, Ianalieva LR, Sidorova LP. Immunomodulatory action of substituted 1,3,4-thiadiazines on the course of myocardial infarction. *Molecules*. 2018;23(7):1611. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071611>.
35. Demir S, Atli A, Bulut M, Okan İbiloğlu A, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:2253–2258. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S89470>.
36. Szałach LP, Lisowska KA, Cudała WJ. The Influence of antidepressants on the immune system. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2019;67(3):143–151. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00543-8>.

Информация об авторах

Максим Анатольевич Ранцев — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: r-ma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6515-7231>

Пётр Алексеевич Сарапульцев — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

E-mail: p.sarapultsev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4380>

Олег Николаевич Чупахин — доктор химических наук, академик Российской академии наук, научный руководитель, Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

Information about the authors

Maksim A. Rantsev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: r-ma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6515-7231>

Petr A. Sarapultsev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: p.sarapultsev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4380>

Oleg N. Chupakhin — Doctor of Sciences (Chemistry), Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

Рукопись получена: 04.09.2023. Одобрена после рецензирования: 23.01.2024. Принята к публикации: 24.01.2024.

Received: 04.09.2023. Revised: 23.01.2024. Accepted: 24.01.2024.