

Иммунопатогенез острого панкреатита

Г.В. Булава ✉

Лаборатория клинической иммунологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Булава Галина Владимировна, доктор медицинских наук, научный консультант лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: gbulava@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Лидирующие позиции по частоте, тяжести течения и высокой смертности занимают инфицированные формы острого панкреатита. Однако изучены не все патофизиологические механизмы развития этой патологии. С учетом того, что иммунные реакции являются неотъемлемой частью патогенеза панкреатита, крайне важно изучить взаимосвязь механизмов воспаления и активации иммунного ответа. В этом обзоре будет обсуждена роль различных популяций клеток врожденного иммунитета, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки, и регуляторных иммунных клеток в патогенезе деструкции тканей железы и взаимосвязи иммунных реакций и синдрома системного воспалительного ответа. Нацеливание на популяции врожденных иммунных клеток и сигнальные пути метаболитов при остром панкреатите может привести к более широкому и, в конечном счете, более эффективному изменению направления программы лечения в сторону разрешения заболевания и улучшения клинических результатов.

Ключевые слова:

острый панкреатит, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), клетки врожденного и адаптивного иммунитета, цитокины

Ссылка для цитирования

Булава Г.В. Иммунопатогенез острого панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2022;11(3):484–492. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-484-492>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АПК — антигенпрезентирующие клетки
ДК — дендритные клетки
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ — интерлейкин
КСМП — клетки-супрессоры миелоидного происхождения
ЛОП — легкий острый панкреатит
МПО — миелопероксидаза
МФ — макрофаги
НФ — нейтрофилы

ОП — острый панкреатит
ПЖ — поджелудочная железа
СВО — системный воспалительный ответ
ТК — тучные клетки
ТОП — тяжелый острый панкреатит
MCP-1 — хемотаксический белок моноцитов-1
NK-клетки — естественные киллерные клетки
Treg-клетки — регуляторные T-клетки

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений остается одной из наиболее сложных проблем хирургии, несмотря на существенные достижения в понимании их патогенеза и прогресс в антимикробной терапии. Одно из первых мест занимают интраабдоминальные инфекции, осложняющие заболевания и повреждения органов брюшной полости. Лидирующие позиции по частоте и тяжести течения занимают инфицированные формы панкреатита и распространенный перитонит. Летальность при этом не имеет какой-либо тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19 до 60% [1].

В основе патогенеза этих заболеваний лежит воспалительный процесс, который осуществляется и регулируется иммунной системой [2–4].

Многочисленные данные показывают, что чрезмерное системное воспаление, связанное с острым панкреатитом (ОП), является следствием неконтролируемой или нерегулируемой активации иммунной системы [5].

На ранней стадии ОП повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы (ПЖ) происходит в асептической среде, и это приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, инфильтрации иммунных клеток и стерильному воспалению [2]. Поэтому молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMPs), не играют никакой роли в наборе и активации иммунных клеток на ранних стадиях ОП [6].

Некротизированные ацинарные клетки ПЖ высвобождают различные виды молекулярных структур, связанных с опасностью (DAMPs), включая белок 1-й группы с высокой подвижностью (HMGB1), собственную ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) и многие другие [7, 8]. В результате активируются соответствующие рецепторы инфильтрирующих иммунных клеток, увеличивается выработка большего количества медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют большей инфильтрации иммунных клеток и усугубляют воспаление [9].

Хотя патогенез ОП довольно сложен, все больше и больше исследований показывают, что инфильтрирующие иммунные клетки играют решающую роль в его развитии и определяют тяжесть заболевания [10]. Относительная трудность получения ткани ПЖ человека при панкреатите делает необходимыми экспериментальные исследования. Несмотря на то что современные модели на животных не отражают все аспекты заболеваний человека, а различия между экспериментальным и клиническим панкреатитом требуют рассмотрения, они будут использоваться до тех пор, пока не будут разработаны более совершенные и доступные модели [11].

Клетки врожденной иммунной системы, включая макрофаги (МФ), нейтрофилы (НФ), дендритные (ДК) и тучные клетки (ТК), представляют собой большинство инфильтрирующих клеток при ОП. Как показано на многих экспериментальных моделях, в течение нескольких минут после начала ОП в железу проникают МФ [12], НФ [13], ДК [14], ТК [15], естественные клетки-киллеры (NK-клетки) [16], а также адаптивные иммунные клетки, такие как *T*- и *B*-лимфоциты [17].

Как правило, инфильтрация иммунными клетками является необходимым для выздоровления защитным механизмом. Однако в некоторых случаях патогенные факторы не могут быть устранены за короткий промежуток времени и воспалительная реакция, связанная с провоспалительными функциями иммунных клеток, будет сохраняться и усиливаться, что может еще больше усугубить повреждение ПЖ, провоцировать ее некроз и способствовать развитию системного воспаления [18, 19].

Тем не менее около 80% случаев ОП — это легкий ОП (ЛОП) [20] с только интерстициальными изменениями ПЖ, которые обычно могут быть устранены в течение 2 недель. Однако у пациентов с тяжелым ОП (ТОП) быстро развивается системный воспалительный ответ (СВО) с мультиорганной дисфункцией, приводящей к смерти [21].

Считалось, что синдром СВО играет важную роль в прогрессировании ОП, но специфическая связь СВО с панкреонекрозом, осложненным инфекционным процессом, оставалась в значительной степени неясной. В ходе проспективного наблюдательного когортного исследования, включившего 2130 пациентов с ОП, авторам с помощью современных статистических методов удалось доказать, что продолжительность СВО независимо связана с панкреонекрозом и может быть использована для прогнозирования стойкой полиорганной недостаточности, инфекции ПЖ и смертности. Эти результаты были сопоставимы или даже превышали значимость такого показателя, как индекс тяжести *APACHE II* [22]. Таким образом, именно длительно существующий синдром СВО создает предпосылки к инфицированию железы и окружающих тканей.

С помощью экспериментальных моделей ОП исследованы иммунные механизмы, участвующие в его патогенезе. Показано, что первые клетки, устремляющиеся в очаг воспаления — это НФ [23]. НФ являются важными эффекторными клетками и известны как мощные поглотители и инактиваторы патогенов за счет действия бактерицидных веществ, находящихся в цитоплазматических гранулах: миелопероксидазы (МПО), кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы, лизоцима и дефензинов.

Основной функцией НФ считали поддержание иммунного надзора — эффективное ограничение распространения инфекции за счет очистки от патогенов и предупреждение развития сепсиса [24]. Однако в последние годы все больше данных свидетельствует о том, что НФ также играют важную роль в стерильном воспалении, они необходимы для очистки «клеточного мусора», образующегося в процессе повреждения тканей, для восстановления клеточного гомеостаза [23, 25, 26].

Две классические функции НФ — очистка от патогенов и фрагментов клеток путем фагоцитоза и деградации не являются единственными. В 2004 году Бринкманн впервые сообщил, что НФ могут выполнять эти функции путем формирования внеклеточных ловушек (сетей) [27]. Сети представляют собой структуры, высвобождаемые активированными НФ во внеклеточное пространство с ДНК в качестве каркаса, в которую встроены гистоны, МПО, эластаза НФ, катепсин *G*, калретикулин, протеаза *3*, *HMGB1* (ядерный белок, секретируемый активированными клетками как цитокиновый медиатор и также высвобождаемый при некрозе клеток и тканей) и другие. После высвобождения из клеток *HMGB1* может связываться с рецептором врожденного иммунитета *TLR4*, что приводит к секреции цитокинов МФ и последующей воспалительной реакции [27–30]. Поскольку образование сетей обычно сопровождается гибелью НФ, этот процесс также называется нетозом [31]. Первоначально считалось, что сети являются механизмом, с помощью которого НФ очищают ткани от патогенных микроорганизмов, например, золотистого стафилококка, сальмонеллы, стрептококка, шигеллы флекснера и др. [27, 32–34]. Однако исследования последнего десятилетия убедительно показали, что НФ обладают не только эффекторными функциями врожденного иммунного ответа, но и способны модулировать адаптивный иммунный ответ посредством прямого взаимодействия с цитокинами или путем их продуцирования и влияния на ДК и лимфоциты [35].

Еще более важно, что формирование сетей способствует активации трипсиногена путем фосфорилирования одного из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов (ИЛ) и факторов роста (*STAT3*), что приводит к закупорке протоков ПЖ вследствие образования агрегатов и еще большей инфильтрации НФ-клетками [36]. Кроме того, во время ОП поврежденные ацинарные клетки ПЖ высвобождают различные виды молекулярных структур, связанных с опасностью (*DAMPs*), что приводит к рекрутированию и активации НФ и МФ [37]. Таким образом, инфильтрация НФ является обоюдоострым мечом, так как отсутствие тенденции к разрешению или стойкое местное воспаление может привести к более агрессивной реакции НФ, часто сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, разрушением нормальных тканей и ведет к развитию неконтролируемого системного воспаления [38].

Не менее важную роль в патогенезе воспалительного процесса играют МФ. Подобно НФ, МФ также являются основными врожденными иммунными клетками, проникающими в ПЖ на ранней стадии ОП и способствующими развитию воспаления, а активация трипсиногена под влиянием НФ и МФ сопровождается

ся некрозом и усилением воспаления [10, 39, 40–42]. Кроме того, активация МФ сопровождается их пироптозом — быстрым запрограммированным некрозом клеток, характеризующимся набуханием клеток, разрушением мембран и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-18 и HMGB1 [43, 44].

Функции МФ во многом схожи с функцией НФ: они могут очищать от патогенных микроорганизмов, остатков тканей, некротических и апоптотических клеток посредством их эффективного фагоцитоза, играя важную роль в инфекционном и стерильном воспалении [45]. Они не только являются важным компонентом врожденного иммунитета, но и участвуют в регуляции адаптивного иммунного ответа в качестве антигенпрезентирующих клеток (АПК) [46].

Высокая пластичность является отличительной чертой МФ. Поляризация МФ — это фенотипическое и функциональное изменение в ответ на изменения микроокружения [47, 48]. МФ обычно существуют в двух различных подмножествах, включая классически активированные (M1) и альтернативно активированные (M2) клетки. M1 обычно поляризуются цитокинами Th1 IFN- γ , TNF- α и, секретировав ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли (TNF- α), инициируют и усиливают воспаление, в то время как M2 индуцируются цитокинами Th2 ИЛ-4, ИЛ-13 и играют противовоспалительную, иммунорегуляторную и про-фиброзную роль путем секреции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [45–47].

Дисбаланс поляризации макрофагов, особенно вариант, при котором значительно увеличивается соотношение M1 к M2, является одним из механизмов, лежащих в основе обострения многих воспалительных заболеваний, включая аутоиммунный миокардит [49], ишемическое повреждение головного мозга [50], острое повреждение легких [51], ОП [52], ишемическое/реперфузионное повреждение кишечника [53] и другие.

Поляризация МФ происходит и под влиянием других стимулов, например, компонентов асцитной жидкости, накапливающейся в брюшной полости при ТОП. Поэтому терапевтический эффект парацентезного дренирования брюшной полости частично достигается за счет стимулирования поляризации макрофагов M2 и ингибирования поляризации M1, что уменьшает активность воспалительного процесса и деструкции ПЖ [54].

Недавнее исследование показало, что воспаленная ПЖ высвобождает экзосомы, содержащие различные сигнальные молекулы, что приводит к повреждению отдаленных органов, например, легких, посредством активации воспаления и последующего пироптоза в альвеолярных МФ. Ингибирование высвобождения или поглощения экзосомы препаратом GW4869 или Эноксапарином значительно уменьшало пироптоз альвеолярных МФ и облегчало вызванное ТОП повреждение легких [55]. Эти исследования показывают, что нацеливание на пироптоз инфильтрирующих МФ может быть новой и эффективной стратегией лечения ОП.

Другие врожденные иммунные клетки, участвующие в патогенезе ОП — ДК, которые происходят из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и являются наиболее мощными АПК. Они могут фагоцитировать и уничтожать патогенные микроорганизмы

и чужеродные антигены в ходе осуществления врожденных иммунных функций. Кроме того, ДК могут активировать T- и B-клетки посредством презентации антигена и регулировать иммунные реакции путем секреции различных цитокинов. Следовательно, ДК являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом [56].

Результаты исследований ОП на экспериментальных моделях показали противоречивые результаты. Инфильтрирующие ДК в некоторых случаях играют защитную роль [14, 56, 57], а блокирование активности ДК ограничивает НФ-инфильтрацию и повреждение тканей при воспалении [58]. Но иногда они могут усугубить тяжесть ОП [59, 60]. Показано также, что количество ДК, представленное фенотипом, секретирующим ИЛ-6, хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и ФНО- α , увеличивалось в 100 раз в ПЖ мышей с ТОП, индуцированным церулеином или L-аргинином. Добавление в терапевтический комплекс пробиотика *Clostridium butyricum* может облегчить повреждение тканей и воспаление за счет уменьшения инфильтрации ДК в ткани воспаленной ПЖ [61].

В недавнем исследовании сообщалось об интересном явлении, что при ОП ацинарные клетки ПЖ подвергаются ацинарному переходу в ДК, что в свою очередь способствует дифференцировке naïвных CD4⁺T-клеток в CD4⁺/IFN- γ +Th1 и CD4⁺/IL-17A+Th17 клетки, тем самым усугубляя местное воспаление и повреждение тканей [59]. Таким образом, ДК играют при ОП как про-, так и противовоспалительную роль, но полное ее понимание в патогенезе ОП требует продолжения исследований.

При ОП отмечено не только аномальное накопление в ткани железы ТК, но также их активация и дегрануляция [15, 62]. В процессе, известном как дегрануляция, ТК высвобождают цитоплазматические гранулы, включая гистамин, серотонин, протеазы, цитокины и хемокины. Было показано, что лечение кетотифеном [63], а также внутривентриальное введение других ингибиторов ТК например, кромолина или кромогликата натрия, значительно уменьшало высвобождение гистамина, уменьшало повреждение ткани ПЖ и экссудацию плазмы в ПЖ, толстой кишке и легких, что позволило предположить, что активация ТК участвует в развитии эндотелиальной дисфункции в ПЖ и других отдаленных органах при ОП, что может привести к полиорганной дисфункции [15, 64]. С учетом того, что активированные инфильтрирующие ТК секретируют ИЛ-33 и гистамин, вызывающие воспаление ПЖ [65], введение скополетина уменьшило тяжесть повреждения ПЖ и связанных с ней повреждений легких за счет снижения активации ТК и соответствующих уровней ИЛ-33 [66]. Таким образом, косвенно показано, что ТК играют определенную роль в патогенезе ОП и могут быть перспективными мишенями при его лечении.

Понимание роли естественных киллерных клеток (NK-клеток) в патогенезе ОП в настоящее время ограничено малочисленностью исследований. В некоторых из них сообщалось, что NK-клетки проникали в воспаленную ПЖ со второго дня, достигая максимума на 4-е сутки и сохраняясь до 28 дней, в модели ОП, спровоцированного аденовирусным вектором, однако их роль в патогенезе воспаления железы неясна [16].

Основной функцией NK-клеток является уничтожение опухолевых или инфицированных вирусом клеток [67]. Видимо поэтому именно на модели панкреатита,

вызванного вирусной инфекцией, удалось зафиксировать инфильтрацию тканей железы *NK*-клетками. Кроме того, они участвуют в поддержании иммунного гомеостаза и регуляции воспаления. Ряд исследователей сосредоточили свое внимание на изменении *NK*-клеток в периферической крови и показали, что их количество у пациентов с ОП было ниже, чем у здоровых людей, составивших контрольную группу [68, 69].

Активность *NK*-клеток и их антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность существенно снижались у некоторых пациентов с ТОП по сравнению с ЛОП, при этом значительное снижение количества *NK*-клеток периферической крови сохранялось с ранних сроков в течение 30 дней. Считается, что иммуносупрессивное состояние, сопровождающееся истощением периферических лейкоцитов и *NK*-клеток ответственно за инфекционные осложнения ОП [70, 71]. Однако для подтверждения патогенетической роли *NK*-клеток при ОП необходимы дополнительные исследования.

Гиперактивация иммунной системы и неконтролируемое воспаление являются нежелательными последствиями многих патологических состояний, поскольку они ведут к повреждению тканей, истощению иммунитета и усилению патологических изменений. Но в иммунной системе присутствуют иммунорегуляторные клетки, которые могут ограничивать чрезмерную активацию и воспаление. В настоящее время считается, что клетки-супрессоры миелоидного происхождения (КСМП) могут подавлять специфические и неспецифические иммунные реакции с помощью различных механизмов. Одним из таких механизмов является секретирование большого количества противовоспалительных ИЛ, таких как ИЛ-10 [72].

Однако чрезмерная активация противовоспалительных иммунных реакций связана с нежелательными последствиями в виде септических осложнений. Распространению КСМП способствует инфекция золотистым стафилококком (*S. aureus*) в результате ингибирования специфических *T*-клеточных реакций против этого патогена [73]. У мышей, инфицированных *S. aureus*, КСМП ингибировали опосредованный моноцитами/макрофагами антибактериальный иммунитет, секретировав ИЛ-10, избыточные концентрации которого способствуют персистенции инфекции [74].

Очевидно, что КСМП — это важная популяция иммунорегуляторных клеток, которая активируется главным образом при инфекционном воспалении. Секретия большого количества иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-10 и TGF- β считается основным механизмом, с помощью которого КСМП могут снижать активность иммунных реакций. Важно понимать, что ИЛ-10 может непосредственно ингибировать иммунные реакции, повышая экспрессию молекул-супрессоров клеточных мембран, таких как *PD-1* и *PD-L1* на КСМП. Это в свою очередь может подавлять активацию иммунного ответа при прямом перекрестном взаимодействии с соседними иммунными клетками в месте воспаления. С другой стороны, ИЛ-10 может косвенно подавлять иммунные реакции, переключая воспалительные иммунные реакции на противовоспалительные, подавляя созревание и активацию врожденных иммунных клеток, таких как ТК, МФ и *NK*-клетки, одновременно вызывая экспансию регуляторных *T*-клеток (*Treg*-клеток).

Интерес к роли *T*-клеток в процессе регуляции воспалительного процесса в последнее время очень возрос. Большинство исследований сосредоточено на том, как медиаторы, способствующие восстановительным процессам после острого воспаления, влияют на функциональную активность *T*-клеток. Например, липоксины и клеточный протектин *D1 T*-хелперов 2-го типа (*Th2*) подавляют *T*-клеточные провоспалительные цитокины и инфильтрацию в очаги воспаления [75].

И наоборот, было показано, что провоспалительный лейкотриен *B4 (LTB4)* дозозависимо снижает дифференцировку наивных *T*-клеток в *Treg*-клетки, способствуя вместо этого образованию *Th17*-клеток [76]. Роль *Treg*-клеток весьма актуальна, поскольку они секретируют ИЛ-10 и амфигулин, которые способствуют восстановлению тканей [77, 78].

Показано, что как *in vitro*, так и *in vivo Treg*-клетки, продуцируя ИЛ-13, включают индукцию синтеза ИЛ-10 в МФ. ИЛ-10 через аутокринно-паракринный путь помогают МФ осуществлять эффероцитоз (поглощение апоптотических клеток) во время реакции разрешения воспаления [79, 80]. В соответствии с ролью эффероцитоза в разрешении последствий воспаления, *Treg*-клетки могут также изменять фенотип МФ и перепрограммировать их метаболизм таким образом, что активируются их противовоспалительные и восстановительные функции [78, 80].

Кроме того, данные, полученные на экспериментальной модели, свидетельствуют о том, что *Treg*-клетки играют важную роль в клиренсе апоптотических клеток во время фазы разрешения зимозан-индуцированного перитонита [81]. Показано также, что, как и при перитоните, *Treg*-клетки способствуют эффероцитозу при остром повреждении легких, спровоцированном бактериальным липополисахридом, и этот процесс не зависит от *B*-клеток и эффекторных *T*-клеток [77, 82]. Эти результаты раскрывают специфическую роль *Treg*-клеток в разрешении воспаления и восстановлении тканей.

В последние годы появились исследования, подтверждающие, что *Treg*-клетки, высвобождающие ИЛ-10, активируются под влиянием пробиотиков. После перорального введения пробиотические бактерии взаимодействуют с эпителиальными клетками кишечника или иммунными клетками собственной пластинки (*lamina propria*) через *Toll*-подобные рецепторы и индуцируют выработку различных цитокинов или хемокинов. Макрофагальный *MCP-1*, продуцируемый эпителиальными клетками, активирует иммунные клетки кишечника, что сопровождается увеличением продукции иммуноглобулина *A* и активацией *T*-клеток.

Кроме того, пробиотики укрепляют кишечный барьер за счет увеличения количества муцинов, белков плотного соединения и бокаловидных и панетовых клеток, ограничивая транслокацию микрофлоры кишечника [83]. Другим предполагаемым механизмом действия пробиотиков является модуляция кишечной микробиоты путем поддержания баланса и подавления роста потенциальных патогенных бактерий в кишечнике. Показано, что пробиотические бактерии и их клеточные стенки оказывают важное иммунорегуляторное действие на иммунную систему слизистых оболочек без изменения гомеостатической среды, но с увеличением количества клеток, продуцирующих

иммуноглобулин А (IgA) и клеток врожденного иммунитета (МФ), тем самым улучшая функционирование иммунной системы. МФ и ДК играют важную роль в этом иммунном ответе, не вызывая воспалительного процесса, а лишь незначительно увеличивая клеточную инфильтрацию собственной пластинки [84].

Таким образом, пробиотики, влияя на микробиом и проницаемость кишечника, влияют на активность воспалительного процесса в ПЖ, предупреждая активацию инфекционного процесса, обусловленного транслокацией микрофлоры.

По мере накопления результатов исследований за последние 20 лет все более ясной и значимой становится роль иммунных клеток, включая НФ, МФ, ДК, ТК и НК-клетки, в патогенезе ОП. Способствуя повреждению ПЖ, эти врожденные иммунные клетки также взаимодействуют друг с другом и адаптивными иммунными клетками, образуя огромную регуляторную сеть. Начинаясь с аномальной активации трипсिनогена и самопереваривания, у некоторых пациентов наблюдают переход от локального воспаления ПЖ к системному воспалению с полиорганной дисфункцией и сепсису.

К сожалению, современное понимание патогенеза ОП все еще далеко от точного представления о том, в какие сроки от начала заболевания и на какие звенья иммунной системы следует воздействовать, чтобы прервать цепь угрожающих жизни иммунных реакций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Абакумов М.М., Багненко С.Ф., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Беляев А.М., Бурневич С.З., и др. *Абдоминальная хирургическая инфекция*. Москва; 2011.
- Watanabe T, Kudo M, Strober V. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283–298. PMID: 27848953 <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>
- van Till JWO, van Veen SQ, van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock*. 2007;28(5):504–517. PMID: 17589378 <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318063e6ca>
- Liu M, Silva-Sanchez A, Randall TD, Meza-Perez S. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *J Leukoc Biol*. 2021;109(4):717–729. PMID: 32881077 <https://doi.org/10.1002/JLB.5MIR0720-271RR>
- Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199–209. PMID: 23622129 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.007>
- Mayerle J, Sandler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951–1968. PMID: 30660731 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
- Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(3):353–357. PMID: 22415665 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182321500>
- Kang R, Zhang Q, Hou W, Yan Z, Chen R, Bonaroti J, et al. Intracellular Hmgbl inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1097–1107. PMID: 24361123 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.015>
- Sarhan M, Land WG, Tonnus W, Hugo CP, Linkermann A. Origin and Consequences of Necroinflammation. *Physiol Rev*. 2018;98(2):727–780. PMID: 29465288 <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2016>
- Peng C, Li Z, Yu X. The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis. *Int J Med Sci*. 2021;18(2):534–545. PMID: 33390823 <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8504-5>
- Xue J, Sharma V, Habtezion A. Immune cells and immune-based therapy in pancreatitis. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):378–386. PMID: 24710635 <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8504-5>
- Antonucci L, Fagman JB, Kim JY, Todoric J, Gukovsky I, Mackey M, et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(45):E6166–6174. PMID: 26512112 <https://doi.org/10.1073/pnas.1519384112>
- Wan J, Yang X, Ren Y, Li X, Zhu Y, Haddock AN, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):303. PMID: 30944299 <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1545-x>
- Bedrosian AS, Nguyen AH, Hackman M, Connolly MK, Malhotra A, Ibrahim J, et al. Dendritic cells promote pancreatic viability in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1915–1926. PMID: 21801698 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.033>
- Lopez-Font I, Gea-Sorlí S, de-Madaria E, Gutiérrez LM, Pérez-Mateo M, Closa D. Pancreatic and pulmonary mast cells activation during experimental acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(27):3411–3417. PMID: 20632444 <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3411>
- Shifrin AL, Chirmule N, Gao GP, Wilson JM, Raper SE. Innate immune responses to adenoviral vector-mediated acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(2):122–129. PMID: 15714134 <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000151578.99413.88>
- Son A, Ahuja M, Schwartz DM, Varga A, Swaim W, Kang N, et al. Ca(2+) Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;157(6):1660–1672. PMID: 31493399 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.042>
- Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharfetter-Kochanek K, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut*. 2013;62(3):430–439. PMID: 22490516 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300771>
- Sendler M, Weiss FU, Golchert J, Homuth G, van den Brandt C, Mahajan UM, et al. Cathepsin B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology*. 2018;154(5):704–718. PMID: 29079517 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.018>
- van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66(11):2024–2052. PMID: 28838972 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. PMID: 23100216 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- Tan C, Yang L, Shi F, Hu J, Zhang X, Wang Y, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Duration Predicts Infected Pancreatic Necrosis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):590–597. PMID: 30891659 <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04149-5>
- Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019;133(20):2178–2185. PMID: 30898862 <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>

24. Sónego F, Castanheira FV, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Front Immunol*. 2016;7:155. PMID: 27199981 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
25. Jorch SK and Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23(3):279–287. PMID: 28267716 <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
26. Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, Tai S, Loughran P, Chen L, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury. *Hepatology*. 2015;62(2):600–614. PMID: 25855125 <https://doi.org/10.1002/hep.27841>
27. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. PMID: 15001782 <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
28. Zha C, Meng X, Li L, Mi S, Qian D, Li Z, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis. *Cancer Biol Med*. 2020;17(1):154–168. PMID: 32296583 <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0355>
29. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:517–528. PMID: 31172493 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9424-3_31
30. Воробьева Н.В., Пинегин Б.В. Внеклеточные ловушки нейтрофильных клебок: механизмы формирования и роль в здоровье и болезнях. *Биохимия*. 2014;79(12):1580–1591.
31. Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE*. 2007;2007(379):pe11. PMID: 17392241 <https://doi.org/10.1126/stke.3792007pe11>
32. Beiter K, Wartha F, Albiger B, Normark S, Zychlinsky A, Henriques-Normark B. An endonuclease allows *Streptococcus pneumoniae* to escape from neutrophil extracellular traps. *Curr Biol*. 2006;16(4):401–407. PMID: 16488875 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.056>
33. Berends ET, Horswill AR, Haste NM, Monestier M, Nizet V, von Köckritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun*. 2010;2(6):576–586. PMID: 20829609 <https://doi.org/10.1159/000519909>
34. Thammavongsa V, Missiakas DM, Schneewind O. *Staphylococcus aureus* degrades neutrophil extracellular traps to promote immune cell death. *Science*. 2013;342(6160):863–866. PMID: 24233725 <https://doi.org/10.1126/science.1242255>
35. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377–396. PMID: 32202340 <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
36. Hines OJ, Pandolfi S. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019;367:l6227. PMID: 31791953 <https://doi.org/10.1136/bmj.l6227>
37. Gukovskaya AS, Gukovskiy I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212–1226. PMID: 28918190 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.071>
38. Kovtun A, Messerer DAC, Scharfetter-Kochanek K, Huber-Lang M, Ignatius A. Neutrophils in Tissue Trauma of the Skin, Bone, and Lung: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res*. 2018;2018:8173983. PMID: 29850639 <https://doi.org/10.1155/2018/8173983>
39. Han X, Ni J, Wu Z, Wu J, Li B, Ye X, et al. Myeloid-specific dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2991–3008. PMID: 32060901 <https://doi.org/10.1111/bph.15026>
40. Zhao Q, Wei Y, Pandolfi SJ, Li L, Habtezion A. STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1822–1835. PMID: 29425920 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.065>
41. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):401–410. PMID: 12483260 <https://doi.org/10.1007/s005540200049>
42. Roch AM, Maatman TK, Cook TG, Wu HH, Merfeld-Clauss S, Traktuev DO, et al. Therapeutic Use of Adipose-Derived Stromal Cells in a Murine Model of Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(1):67–75. PMID: 31745900 <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04411-w>
43. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019;26(1):99–114. PMID: 30341423 <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>
44. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):245–254. PMID: 27932073 <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
45. Gordon S, Martinez-Pomares L. Physiological roles of macrophages. *Pflugers Arch*. 2017;469(3–4):365–374. PMID: 28185068 <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1945-7>
46. Arango Duque G and Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. PMID: 25339958 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
47. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425–6440. PMID: 29319160 <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
48. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:541–566. PMID: 27813830 <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>
49. Su Z, Zhang P, Yu Y, Lu H, Liu Y, Ni P, et al. HMGB1 Facilitated Macrophage Reprogramming towards a Proinflammatory M1-like Phenotype in Experimental Autoimmune Myocarditis Development. *Sci Rep*. 2016;6:21884. PMID: 26899795 <https://doi.org/10.1038/srep21884>
50. Yang J, Zhao Y, Zhang L, Fan H, Qi C, Zhang K, et al. RIPK3/MLKL-Mediated Neuronal Necroptosis Modulates the M1/M2 Polarization of Microglia/Macrophages in the Ischemic Cortex. *Cereb Cortex*. 2018;28(7):2622–2635. PMID: 29746630 <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy089>
51. Wang J, Li R, Peng Z, Zhou W, Hu B, Rao X, et al. GTS-21 Reduces Inflammation in Acute Lung Injury by Regulating M1 Polarization and Function of Alveolar Macrophages. *Shock*. 2019;51(3):389–400. PMID: 29608552 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001144>
52. Han X, Ni J, Wu Z, Wu J, Li B, Ye X, et al. Myeloid-specific dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2991–3008. PMID: 32060901 <https://doi.org/10.1111/bph.15026>
53. Wen S, Li X, Ling Y, Chen S, Deng Q, Yang L, et al. HMGB1-associated necroptosis and Kupffer cells M1 polarization underlies remote liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Faseb J*. 2020;34: 4384–4402. PMID: 31961020 <https://doi.org/10.1096/fj.20190817R>
54. Liu RH, Wen Y, Sun HY, Liu CY, Zhang YF, Yang Y, et al. Abdominal paracentesis drainage ameliorates severe acute pancreatitis in rats by regulating the polarization of peritoneal macrophages. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):5131–5143. PMID: 30568390 <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5131>
55. Wu XB, Sun HY, Luo ZL, Cheng L, Duan XM, Ren JD. Plasma-derived exosomes contribute to pancreatitis-associated lung injury by triggering NLRP3-dependent pyroptosis in alveolar macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165685. PMID: 31953217 <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165685>
56. Pühr S, Lee J, Zvezdova E, Zhou YJ and Liu K. Dendritic cell development—History, advances, and open questions. *Semin Immunol*. 2015;27(6):388–396. PMID: 27040276 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.012>
57. Françoze MCS, Costa FRC, Guerra-Gomes IC, Silva JS and Sesti-Costa R. Dendritic cells and regulatory T cells expressing CCR4 provide resistance to coxsackievirus B5-induced pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):14766. PMID: 31611578 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51311-9>
58. Del Fresno C, Saz-Leal P, Enamorado M, Wculek SK, Martínez-Cano S, Blanco-Méndez N, et al. DNCR-1 in dendritic cells limits tissue damage by dampening neutrophil recruitment. *Science*. 2018;362(6412):351–356. PMID: 30337411 <https://doi.org/10.1126/science.aan8423>
59. Xu D, Xie R, Xu Z, Zhao Z, Ding M, Chen W, et al. mTOR-Myc axis drives acinar-to-dendritic cell transition and the CD4(+) T cell immune response in acute pancreatitis. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):416. PMID: 32488108 <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2517-x>
60. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, Mushlin HM, Zerbakhsh S, Barilla R, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med*. 2012;209(9):1671–1687. PMID: 22908323 <https://doi.org/10.1084/jem.20111706>
61. Pan LL, Niu W, Fang X, Liang W, Li H, Chen W, et al. Clostridium butyricum Strains Suppress Experimental Acute Pancreatitis by Maintaining Intestinal Homeostasis. *Mol Nutr Food Res*. 2019;e1801419. PMID: 31034143 <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801419>
62. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(6):365–378. PMID: 30530385 <https://doi.org/10.18176/jiaci.0327>
63. Yönetçi N, Oruç N, Özütmez AO, Celik HA, Yüce G. Effects of mast-cell stabilization in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*. 2001;29(3):163–171. PMID: 12067220 <https://doi.org/10.1385/IJPGC:29:3:163>
64. Dib M, Zhao X, Wang XD, Andersson R. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg*. 2002;89(2):172–178. PMID: 11856129 <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01991.x>
65. Kempuraj D, Twait EC, Williard DE, Yuan Z, Meyerholz DK, Samuel I. The novel cytokine interleukin-35 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice. *PLoS One*. 2013;8(2):e56866. PMID: 23418608 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056866>
66. Leema G, Tamizhselvi R. Protective Effect of Scopoletin Against Cerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Lung Injury in Mice. *Pancreas*. 2018;47:577–585. PMID: 29595543 <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001054>
67. Zitti B and Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;42:37–46. PMID: 30122459 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.08.001>
68. Mylona V, Koussoulas V, Tzivras D, Makrygiannis E, Georgopoulou P, Koratzanis G, et al. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response

- syndrome. *Pancreatology*. 2011; 11(5):475–481. PMID: 21997439 <https://doi.org/10.1159/000329460>
69. Wei X, Yao W, Li H, Qian J, Xie Y, Zhang Z, et al. B and NK Cells Closely Correlate with the Condition of Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:7568410. PMID: 30881449 <https://doi.org/10.1155/2019/7568410>
70. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzaki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Immunosuppression in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(8):779–784. PMID: 16988767 <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1852-8>
71. Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U. Monocyte subsets and natural killer cells in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(2):126–134. PMID: 18382098 <https://doi.org/10.1159/000123605>
72. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A, Yaseen MM, et al. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. *Open Biol*. 2020;10(9):200111. PMID: 32931721 <https://doi.org/10.1098/rsob.200111>
73. Goldmann O, Beineke A, Medina E. Identification of a novel subset of myeloid-derived suppressor cells during chronic staphylococcal infection that resembles immature eosinophils. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1444–1451. PMID: 29029332 <https://doi.org/10.1093/infdis/jix494>
74. Heim CE, Vidlak D, Kielian T. Interleukin-10 production by myeloid-derived suppressor cells contributes to bacterial persistence during *Staphylococcus aureus* orthopedic biofilm infection. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):1003–1013. PMID: 26232453 <https://doi.org/10.1189/jlb.4VMA0315-125RR>
75. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315–327. PMID: 24656045 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>
76. Chen H, Qin J, Wei P, Zhang J, Li Q, Fu L, et al. Effects of leukotriene B4 and prostaglandin E2 on the differentiation of murine Foxp3+ T regulatory cells and Th17 cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2009;80(4):195–200. PMID: 19264469 <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.01.006>

REFERENCES

1. Abakumov MM, Bagnenko SF, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, Belyaev AM, Burnevich SZ, et al. *Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya*. Moscow; 2011. (in Russ.)
2. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):283–298. PMID: 27848953 <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>
3. van Till JW, van Veen SQ, van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock*. 2007;28(5):504–517. PMID: 17589378 <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318063e6ca>
4. Liu M, Silva-Sanchez A, Randall TD, Meza-Perez S. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *J Leukoc Biol*. 2021;109(4):717–729. PMID: 32881077 <https://doi.org/10.1002/jlb.5MIR0720-271RR>
5. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199–1209. PMID: 23622129 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.007>
6. Mayerle J, Sessler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951–1968. PMID: 30660731 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
7. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(3):353–357. PMID: 22415665 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182321500>
8. Kang R, Zhang Q, Hou W, Yan Z, Chen R, Bonaroti J, et al. Intracellular Hmgbl inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1097–1107. PMID: 24361123 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.015>
9. Sarhan M, Land WG, Tonnus W, Hugo CP, Linkermann A. Origin and Consequences of Necroinflammation. *Physiol Rev*. 2018;98(2):727–780. PMID: 29465288 <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2016>
10. Peng C, Li Z, Yu X. The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis. *Int J Med Sci*. 2021;18(2):534–545. PMID: 33390823 <https://doi.org/10.7150/ijms.51618>
11. Xue J, Sharma V, Habtezion A. Immune cells and immune-based therapy in pancreatitis. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):378–386. PMID: 24710635 <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8504-5>
12. Antonucci L, Fagman JB, Kim JY, Todoric J, Gukovsky I, Mackey M, et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(45):E6166–6174. PMID: 26512112 <https://doi.org/10.1073/pnas.1519384112>
13. Wan J, Yang X, Ren Y, Li X, Zhu Y, Haddock AN, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):303. PMID: 30944299 <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1545-x>
14. Bedrosian AS, Nguyen AH, Hackman M, Connolly MK, Malhotra A, Ibrahim J, et al. Dendritic cells promote pancreatic viability in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1915–1926. PMID: 21801698 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.033>
15. Lopez-Font I, Gea-Sorlí S, de-Madaria E, Gutiérrez LM, Pérez-Mateo M, Closa D. Pancreatic and pulmonary mast cells activation during experimental acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(27):3411–3417. PMID: 20632444 <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3411>
16. Shifrin AL, Chirmule N, Gao GP, Wilson JM, Raper SE. Innate immune responses to adenoviral vector-mediated acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(2):122–129. PMID: 15714134 <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000151578.99413.88>
17. Son A, Ahuja M, Schwartz DM, Varga A, Swaim W, Kang N, et al. Ca(2+) Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;157(6):1660–1672. PMID: 31493399 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.042>
18. Sessler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, et al. Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut*. 2013;62(3):430–439. PMID: 22490516 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300771>
19. Sessler M, Weiss FU, Golchert J, Homuth G, van den Brandt C, Mahajan UM, et al. Cathepsin B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology*. 2018;154(3):704–718. PMID: 29079517 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.018>
20. van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66(11):2024–2032. PMID: 28838972 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>
21. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. PMID: 23100216 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
22. Tan C, Yang L, Shi F, Hu J, Zhang X, Wang Y, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Duration Predicts Infected Pancreatic Necrosis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):590–597. PMID: 30891659 <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04149-5>
23. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019;133(20):2178–2185. PMID: 30898862 <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>

24. Sónego F, Castanheira FV, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CA, Nascimento DC, et al. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Front Immunol*. 2016;7:155. PMID: 27199981 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>
25. Jorch SK and Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23(3):279–287. PMID: 28267716 <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
26. Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, Tai S, Loughran P, Chen L, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury. *Hepatology*. 2015;62(2):600–614. PMID: 25855125 <https://doi.org/10.1002/hep.27841>
27. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. PMID: 15001782 <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
28. Zha C, Meng X, Li L, Mi S, Qian D, Li Z, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis. *Cancer Biol Med*. 2020;17(1):154–168. PMID: 32296583 <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0355>
29. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:517–528. PMID: 31172493 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9424-3_31
30. Vorobjeva NV, Pinegin BV. Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Health and Disease. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79(12):1286–1296.
31. Steinberg BE, Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci STKE*. 2007;2007(379):pe11. PMID: 17392241 <https://doi.org/10.1126/stke.3792007pe11>
32. Beiter K, Wartha F, Albiger B, Normark S, Zychlinsky A, Henriques-Normark B. An endonuclease allows *Streptococcus pneumoniae* to escape from neutrophil extracellular traps. *Curr Biol*. 2006;16(4):401–407. PMID: 16488875 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.056>
33. Berends ET, Horswill AR, Haste NM, Monestier M, Nizet V, von Köckritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun*. 2010;2(6):576–586. PMID: 20829609 <https://doi.org/10.1159/000519909>
34. Thammavongsa V, Missiakas DM, Schneewind O. *Staphylococcus aureus* degrades neutrophil extracellular traps to promote immune cell death. *Science*. 2013;342(6160):863–866. PMID: 24233725 <https://doi.org/10.1126/science.1242255>
35. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377–396. PMID: 32202340 <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>
36. Hines OJ, Pandolfi SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019;367:l6227. PMID: 31791953 <https://doi.org/10.1136/bmj.l6227>
37. Gukovskaya AS, Gukovskiy I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212–1226. PMID: 28918190 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.071>
38. Kovtun A, Messerer DAC, Scharfetter-Kochanek K, Huber-Lang M, Ignatius A. Neutrophils in Tissue Trauma of the Skin, Bone, and Lung: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res*. 2018;2018:8173983. PMID: 29850639 <https://doi.org/10.1155/2018/8173983>
39. Han X, Ni J, Wu Z, Wu J, Li B, Ye X, et al. Myeloid-specific dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2991–3008. PMID: 32060901 <https://doi.org/10.1111/bph.15026>
40. Zhao Q, Wei Y, Pandolfi SJ, Li L, Habtezion A. STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1822–1835. PMID: 29425920 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.065>
41. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):401–410. PMID: 12483260 <https://doi.org/10.1007/s005540200049>
42. Roch AM, Maatman TK, Cook TG, Wu HH, Merfeld-Clauss S, Traktuev DO, et al. Therapeutic Use of Adipose-Derived Stromal Cells in a Murine Model of Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(1):67–75. PMID: 31745900 <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04411-w>
43. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019;26(1):99–114. PMID: 30341423 <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>
44. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):245–254. PMID: 27932073 <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
45. Gordon S, Martinez-Pomares L. Physiological roles of macrophages. *Pflügers Arch*. 2017;469(3–4):365–374. PMID: 28185068 <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1945-7>
46. Arango Duque G and Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*. 2014;5:491. PMID: 25339958 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
47. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425–6440. PMID: 29319160 <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
48. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:541–566. PMID: 27813830 <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034539>
49. Su Z, Zhang P, Yu Y, Lu H, Liu Y, Ni P, et al. HMGB1 Facilitated Macrophage Reprogramming towards a Proinflammatory M1-like Phenotype in Experimental Autoimmune Myocarditis Development. *Sci Rep*. 2016;6:21884. PMID: 26899795 <https://doi.org/10.1038/srep21884>
50. Yang J, Zhao Y, Zhang L, Fan H, Qi C, Zhang K, et al. RIPK3/MLKL-Mediated Neuronal Necroptosis Modulates the M1/M2 Polarization of Microglia/Macrophages in the Ischemic Cortex. *Cereb Cortex*. 2018;28(7):2622–2635. PMID: 29746630 <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy089>
51. Wang J, Li R, Peng Z, Zhou W, Hu B, Rao X, et al. GTS-21 Reduces Inflammation in Acute Lung Injury by Regulating M1 Polarization and Function of Alveolar Macrophages. *Shock*. 2019;51(3):389–400. PMID: 29608552 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001144>
52. Han X, Ni J, Wu Z, Wu J, Li B, Ye X, et al. Myeloid-specific dopamine D2 receptor signalling controls inflammation in acute pancreatitis via inhibiting M1 macrophage. *Br J Pharmacol*. 2020;177(13):2991–3008. PMID: 32060901 <https://doi.org/10.1111/bph.15026>
53. Wen S, Li X, Ling Y, Chen S, Deng Q, Yang L, et al. HMGB1-associated necroptosis and Kupffer cells M1 polarization underlies remote liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Faseb J*. 2020;34: 4384–4402. PMID: 31961020 <https://doi.org/10.1096/fj.20190817R>
54. Liu RH, Wen Y, Sun HY, Liu CY, Zhang YF, Yang Y, et al. Abdominal paracentesis drainage ameliorates severe acute pancreatitis in rats by regulating the polarization of peritoneal macrophages. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):5131–5143. PMID: 30568390 <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5131>
55. Wu XB, Sun HY, Luo ZL, Cheng L, Duan XM, Ren JD. Plasma-derived exosomes contribute to pancreatitis-associated lung injury by triggering NLRP3-dependent pyroptosis in alveolar macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165685. PMID: 31953217 <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165685>
56. Pühr S, Lee J, Zvezdova E, Zhou YJ and Liu K. Dendritic cell development—History, advances, and open questions. *Semin Immunol*. 2015;27(6):388–396. PMID: 27040276 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.012>
57. Françoze MCS, Costa FRC, Guerra-Gomes IC, Silva JS and Sesti-Costa R. Dendritic cells and regulatory T cells expressing CCR4 provide resistance to coxsackievirus B5-induced pancreatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):14766. PMID: 31611578 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51311-9>
58. Del Fresno C, Saz-Leal P, Enamorado M, Wculek SK, Martínez-Cano S, Blanco-Méndez N, et al. DNCR-1 in dendritic cells limits tissue damage by dampening neutrophil recruitment. *Science*. 2018;362(6412):351–356. PMID: 30337411 <https://doi.org/10.1126/science.aan8423>
59. Xu D, Xie R, Xu Z, Zhao Z, Ding M, Chen W, et al. mTOR-Myc axis drives acinar-to-dendritic cell transition and the CD4(+) T cell immune response in acute pancreatitis. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):416. PMID: 32488108 <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2517-x>
60. Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, Mushlin HM, Zarbakhs S, Barilla R, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med*. 2012;209(9):1671–1687. PMID: 22908323 <https://doi.org/10.1084/jem.20111706>
61. Pan LL, Niu W, Fang X, Liang W, Li H, Chen W, et al. Clostridium butyricum Strains Suppress Experimental Acute Pancreatitis by Maintaining Intestinal Homeostasis. *Mol Nutr Food Res*. 2019;e1801419. PMID: 31034143 <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801419>
62. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(6):365–378. PMID: 30530385 <https://doi.org/10.18176/jiaci.0327>
63. Yönetçi N, Oruç N, Özütmez AO, Celik HA, Yüce G. Effects of mast-cell stabilization in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*. 2001;29(3):163–171. PMID: 12067220 <https://doi.org/10.1385/IJGC:29:3:163>
64. Dib M, Zhao X, Wang XD, Andersson R. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg*. 2002;89(2):172–178. PMID: 11856129 <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01991.x>
65. Kempuraj D, Twait EC, Williard DE, Yuan Z, Meyerholz DK, Samuel I. The novel cytokine interleukin-35 activates acinar cell proinflammatory pathways and induces acute pancreatic inflammation in mice. *PLoS One*. 2013;8(2):e56866. PMID: 23418608 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056866>
66. Leema G, Tamizhselvi R. Protective Effect of Scopoletin Against Cerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Lung Injury in Mice. *Pancreas*. 2018;47:577–585. PMID: 29595543 <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001054>
67. Zitti B and Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;42:37–46. PMID: 30122459 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.08.001>
68. Mylona V, Koussoulas V, Tzivras D, Makrygiannis E, Georgopoulou P, Koratzanis G, et al. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response

- syndrome. *Pancreatology*. 2011; 11(5):475–481. PMID: 21997439 <https://doi.org/10.1159/000329460>
69. Wei X, Yao W, Li H, Qian J, Xie Y, Zhang Z, et al. B and NK Cells Closely Correlate with the Condition of Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:7568410. PMID: 30881449 <https://doi.org/10.1155/2019/7568410>
70. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzaki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Immunosuppression in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(8):779–784. PMID: 16988767 <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1852-8>
71. Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U. Monocyte subsets and natural killer cells in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(2):126–134. PMID: 18382098 <https://doi.org/10.1159/000123605>
72. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. *Open Biol*. 2020;10(9):200111. PMID: 32931721 <https://doi.org/10.1098/rsob.200111>
73. Goldmann O, Beineke A, Medina E. Identification of a novel subset of myeloid-derived suppressor cells during chronic staphylococcal infection that resembles immature eosinophils. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1444–1451. PMID: 29029332 <https://doi.org/10.1093/infdis/jix494>
74. Heim CE, Vidlak D, Kielian T. Interleukin-10 production by myeloid-derived suppressor cells contributes to bacterial persistence during *Staphylococcus aureus* orthopedic biofilm infection. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):1003–1013. PMID: 26232453 <https://doi.org/10.1189/jlb.4VMA0315-125RR>
75. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315–327. PMID: 24656045 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>
76. Chen H, Qin J, Wei P, Zhang J, Li Q, Fu L, et al. Effects of leukotriene B4 and prostaglandin E2 on the differentiation of murine Foxp3+ T regulatory cells and Th17 cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2009;80(4):195–200. PMID: 19264469 <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.01.006>
77. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, West EE, Willett MH, Britos MF, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest*. 2009;119(10):2898–2913. PMID: 19770521 <https://doi.org/10.1172/JCI36498>
78. Arpaia N, Green JA, Moltedo B, Arvey A, Hemmers S, Yuan S, et al. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection. *Cell*. 2015;162(5):1078–1089. PMID: 26317471 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.021>
79. Proto JD, Doran AC, Gusarova G, Yurdagul A Jr, Sozen E, Subramanian M, et al. Regulatory T Cells Promote Macrophage Efferocytosis during Inflammation Resolution. *Immunity*. 2018;49(4):666–677. PMID: 30291029 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.015>
80. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513–519. PMID: 28473584 <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>
81. Newson J, Stables M, Karra E, Arce-Vargas F, Quezada S, Motwani M, et al. Resolution of acute inflammation bridges the gap between innate and adaptive immunity. *Blood*. 2014;124(11):1748–1764. PMID: 25006125 <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-562710>
82. Suttmuller RP, van Duivenvoorde LM, van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25(+) regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med*. 2001;194(6):823–832. PMID: 11560997 <https://doi.org/10.1084/jem.194.6.823>
83. Galdeano CM, Cazorla SI, Lemme-Dumit JM, Vélez E, Perdígón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115–124. PMID: 30673668 <https://doi.org/10.1159/000496426>
84. Lemme-Dumit JM, Polti MA, Perdígón G, Galdeano CM. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality. *Benef Microbes*. 2018;9(1):153–164. PMID: 29124968 <https://doi.org/10.3920/BM2016.0220>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Булава Галина Владимировна

доктор медицинских наук, научный консультант, лаборатория клинической иммунологии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Immunopathogenesis of Acute Pancreatitis

G.V. Bulava ✉

Laboratory of Clinical Immunology
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Galina V. Bulava, Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: gbulava@mail.ru

ABSTRACT The leading positions in terms of frequency, severity of the course and high mortality belong to infectious forms of acute pancreatitis. However, not all pathophysiological mechanisms of the development of this disorder have been studied. Given that immune responses are an integral part of the pathogenesis of pancreatitis, it is extremely important to study the relationship between the mechanisms of inflammation and activation of the immune response. This review will discuss the role of various populations of innate immune cells, including macrophages, neutrophils, dendritic and mast cells, and regulatory immune cells in the pathogenesis of gland tissue destruction and the relationship between immune responses and systemic inflammatory response syndrome. Targeting innate immune cell populations and metabolite signaling pathways in acute pancreatitis may lead to a broader and ultimately more effective redirection of the treatment program towards disease resolution and improved clinical outcomes.

Keywords: acute pancreatitis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), innate and adaptive immune cells, cytokines

For citation Bulava GV. Immunopathogenesis of Acute Pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(3):484–492. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-484-492> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Galina V. Bulava

Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-1244-2135>, gbulava@mail.ru

Received on 11.04.2022

Review completed on 22.06.2022

Accepted on 29.06.2022

Поступила в редакцию 11.04.2022

Рецензирование завершено 22.06.2022

Принята к печати 29.06.2022