

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ: ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

УДК 616.3+—002.2—092

Поступила 31.03.2010 г.



В.А. Горский, д.м.н., профессор кафедры хирургии медико-биологического факультета;
М.А. Агапов, к.м.н., ассистент кафедры хирургии медико-биологического факультета;
Л.В. Ковальчук, д.м.н., зав. кафедрой иммунологии медико-биологического факультета;
Э.Р. Ованесян, к.м.н., доцент кафедры хирургии медико-биологического факультета;
М.В. Хорева, к.м.н., доцент кафедры иммунологии медико-биологического факультета;
А.С. Никонова, к.м.н., старший научный сотрудник кафедры иммунологии медико-биологического факультета;
И.В. Леоненко, к.м.н., старший научный сотрудник кафедры хирургии медико-биологического факультета;
В.А. Индароков, к.м.н., ассистент кафедры хирургии медико-биологического факультета;
В.В. Греченко, аспирант кафедры иммунологии медико-биологического факультета

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Целью данной работы является изучение влияния ингибитора циклооксигеназы — лорноксикама — на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, опосредованную лигандами Toll-подобных рецепторов 1-го и 2-го типов (TLR1/2) и Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4) мононуклеарными клетками периферической крови здоровых доноров *in vitro* и у больных ОП.

Материалы и методы. Влияние нестероидного противовоспалительного препарата на синтез про- и противовоспалительных цитокинов оценивалось у 10 здоровых доноров и у 11 пациентов с острым панкреатитом.

Результаты. При остром панкреатите в результате гибели большого количества собственных клеток организма происходит высвобождение значительных концентраций эндогенных лигандов, что приводит к активации сигнальных путей TLR, активации клеток иммунной системы и запускает выработку провоспалительных цитокинов. Этот факт делает очевидным необходимость включения в комплексную терапию ОП препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью.

Ключевые слова: острый панкреатит, синдром системной воспалительной реакции, цитокины.

English

Syndrome of a systemic inflammatory reaction at the acute pancreatitis: peculiarities of a molecular pathophysiology and possible ways of correction

V.A. Gorsky, M.D., professor of a medicobiological faculty surgery chair;
M.A. Agapov, c.m.s., assistant of a medicobiological faculty surgery chair;
L.V. Kovalchuk, M.D., head of a medicobiological faculty immunology chair;
E.R. Ovanesyan, c.m.s., assistant professor of a medicobiological faculty surgery chair;
M.V. Khoreva, c.m.s., assistant professor of a medicobiological faculty immunology chair;
A.S. Nickonova, c.m.s., senior scientific worker of a medicobiological faculty immunology chair;
I.V. Leonenko, c.m.s., senior scientific worker of a medicobiological faculty chair;
V.A. Indarockov, c.m.s., assistant of a medicobiological faculty surgery chair;
V.V. Grechenko, post-graduate of a medicobiological faculty immunology chair

N.I. Pirogov Russian state medical university, Moscow

Для контактов: Агапов Михаил Андреевич, тел. раб. 8(495)925-96-77, тел. моб. +7 916-365-79-20; e-mail: getinfo911@mail.ru.

Aim of the given work is a study of the lornoxycam-cyclooxygenase inhibitor influence on the proinflammatory and antiinflammatory cytokine output, stipulated by ligands of the 1st and 2nd type Toll-like receptors (TLR1/2) and the 4th type Toll-like receptors (TLR4), the mononuclear cells of the healthy donor peripheral blood in vitro and in patients with the AP.

Materials and methods. Influence of a nonsteroid antiinflammatory preparation on a synthesis of the pro-and antiinflammatory cytokines was assessed in 10 healthy donors and 11 patients with the acute pancreatitis.

Results. A release of the endogenous ligand significant concentrations takes place at the acute pancreatitis as a result of the organism proper cell large number death, which leads to activation of the TLR signal ways, activation of the immune system cell and starts the pro-inflammatory cytokine output. That fact necessitates the preparation with a cytokine-inhibiting activity inclusion into a complex therapy of AP.

Key words: acute pancreatitis, syndrome of a systemic inflammatory reaction, cytokines.

Острый панкреатит (ОП) представляет собой деструктивный процесс ткани поджелудочной железы различной степени выраженности. Рассматривая его как эволюционирующий во времени процесс, по ходу которого наблюдается закономерная смена периодов и фаз заболевания, можно выделить ряд осложнений, типичных как для фазы панкреатогенной токсемии, так и для фазы деструктивных осложнений. Эти осложнения и определяют особенности течения заболевания в каждом конкретном случае, диктуя выбор диагностической и лечебной тактики. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) может развиваться в любой фазе течения панкреатита и быть основным синдромом, в то время как его патогенетическую основу будут определять совершенно разные механизмы. В статье мы коснемся периода панкреатогенной токсемии, его патогенетических аспектов и путей коррекции возможных осложнений.

В 1992 г. под эгидой Общества реаниматологов США состоялась согласительная конференция по сепсису [1], на которой были подтверждены критерии его диагностики и предложен новый синдром, названный синдромом системной воспалительной реакции. В результате сепсис перестал расцениваться как процесс, вызываемый одними только микробными факторами патогенности. В общих чертах ССВР — абсолютно нормальная реакция на инвазию, однако вследствие сверхактивности происходящих процессов он может поставить под угрозу функционирование различных органов и систем, что приводит к синдрому полиорганной недостаточности.

В патогенезе ОП мы находим яркое подтверждение так называемой гипотезы двойного удара [2, 3]. Пациенты с проявлениями ССВР, которые переживают начальную фазу воспалительного повреждения, могут умереть после относительно незначительной «второй волны», которая в нормальных условиях не была бы опасной для жизни. Объяснением этому служит следующее: во время появления начального сверхактивного ССВР происходит сенсibilизация иммунной системы, после чего, если не случится никакого дальнейшего повреждения, может наступить выздоровление, что и наблюдается при абортивном течении ОП. Однако при присоединении бактериальной инфекции, несмотря на невыраженность бактериальной агрессии, второй приступ может привести к эскалации вторичной вос-

палительной реакции. Таким образом, инфекционные осложнения при ОП могут проявиться непосредственно как сверхсильный ССВР с последующей полиорганной недостаточностью и смертью.

На сегодняшний день известно, что ведущую роль в патогенезе ОП играют медиаторы воспаления: провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли (ФНО- α), а также циклооксигеназа и другие медиаторы [4]. Результатами их влияния являются увеличение сосудистой проницаемости, миграция лейкоцитов, локальное повреждение тканей, генерализация воспалительной реакции, повреждение органов естественной детоксикации с развитием полиорганной недостаточности [5].

Цитокины — это семейство низкомолекулярных белков (масса 16—25 кДа), которые секретируются множеством клеток, включая макрофаги и моноциты. Секреция цитокина — очень четко отрегулированный процесс, и экспрессия большинства цитокинов модулируется факторами транскрипции, такими как ядерный фактор NF- κ B. Причиной же выброса цитокинов является активация мононуклеарных клеток посредством Toll-подобных рецепторов (TLR). Считается, что TLR играют ключевую роль в патогенной идентификации и врожденном иммунитете [6, 7].

Все цитокины реализуют свои эффекты через определенные поверхностные рецепторы клеток. Большинство цитокинов имеет плейотропную активность и показывает многократные функциональные эффекты на множестве клеток-мишеней. Хотя цитокины вызывают «полезную» воспалительную реакцию, чтобы ограничить повреждение ткани, чрезмерная продукция этих провоспалительных агентов может быть еще более опасной, чем первичный стимул [8]. Термин «цитокиновый шторм» не имеет точного определения, но относится к частному виду бесконтрольной иммунной реакции.

Цитокиновый шторм при ОП — потенциально фатальная иммунная реакция, состоящая из положительной обратной связи между цитокинами и иммунными клетками. Когда иммунная система борется с инфекционными агентами, цитокины сигнализируют иммунным клеткам, таким как Т-лимфоциты и макрофаги, чтобы они направлялись в участок инфекции. Дополнительно цитокины активизируют клетки, стимулируя их произвести еще больше цитокинов. Эта положительная об-

ратная связь становится бесконтрольной, и слишком много иммунных клеток активизируется в одном месте. Цитокиновый шторм имеет потенциал для значительно-го повреждения тканей и органов.

Эти факты объясняют механизм, посредством которого выброс большого количества цитокинов способствует прогрессированию тяжелого ССВР при ОП.

Цель исследования — изучение влияния ингибитора циклооксигеназы — лорноксикама — на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови, опосредованную активацией лигандов Toll-подобных рецепторов 1-го и 2-го типов (TLR1/2) и Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4), у здоровых доноров *in vitro* и у больных острым панкреатитом.

Материалы и методы. Исследование проведено на кафедрах иммунологии и экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова (Москва). Группу здоровых доноров периферической крови составили 10 человек в возрасте от 20 до 40 лет. Группу больных токсической этиологии составили 11 человек. Всем пациентам проводилась консервативная терапия ОП, согласующаяся с приказом №181 ДЗ Москвы. 6 пациентам комплексную терапию дополняли НПВС группы оксикамов — лорноксикамом (основная группа). Лорноксикам вводился внутривенно пациентам со среднетяжелым течением заболевания и в круглую связку печени (лимфотропно) пациентам с тяжелым течением. 5 больных получали только стандартную базисную терапию — они составили группу сравнения.

Выделение мононуклеарных клеток (МНК). МНК выделяли из гепаринизированной периферической крови (25 ед./мл крови) здоровых доноров и пациентов с острым деструктивным панкреатитом в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина, $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$ (ф. Pharmacia). Клетки культивировали в среде RPMI-1640 (НПП «ПанЭко»), содержащей 5% сыворотки эмбрионов коров (HyClone, Perbio), 2 ммоль L-глутамин (НПП «ПанЭко») и 100 мкг/мл гентамицина (ОАО «Дальхимфарм», г. Хабаровск), в течение 24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Рабочая концентрация клеток составляла 1·10⁶ мл.

Стимуляция клеток. В качестве лигандов TLR использовали следующие стимуляторы: пептидогликан (ПГ) (*Staphylococcus aureus*, ф. Sigma/Fluka) в дозе 2,5 мкг/мл, липополисахариды (ЛПС) (*E. coli* 0127:B8, ф. Sigma) в дозе 0,1 мкг/мл, действующие через TLR1/2 и TLR4 соответственно. Контролем служили МНК, культивируемые только в полной среде RPMI-1640. По окончании культивирования (24 ч) МНК осаждали центрифугированием при 400 g в течение 15 мин, получали супернатанты и хранили в течение 2—3 мес при температуре –70°C.

Оценка влияния лорноксикама на выработку цитокинов МНК периферической крови здоровых доноров *in vitro*.

Выработку цитокинов МНК периферической крови здоровых доноров стимулировали лигандами TLR1/2 (ПГ) и TLR4 (ЛПС) в присутствии лорноксикама в кон-

центрациях 10, 100 и 150 мкг/мл. По окончании культивирования (24 ч) МНК осаждали центрифугированием при 400 g в течение 15 мин, получали супернатанты и хранили в течение 2—3 мес при температуре –70°C.

Определение концентрации цитокинов. Концентрацию цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО- α определяли в супернатантах культур клеток с использованием иммуноферментного анализа, применяя коммерческие тест-системы Biosource.

Статистическая обработка результатов проводилась статистическими методами с использованием программы Statistica. Результаты выражали в виде среднего арифметического для анализируемой группы показателей (M) \pm стандартное отклонение (σ) либо в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей. Для оценки достоверности различий применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна—Уитни. Различие средних показателей считалось достоверным при уровне значимости менее 0,05.

Результаты. На первом этапе мы исследовали влияние ингибитора циклооксигеназы — лорноксикама — на выработку провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-12) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов МНК периферической крови здоровых доноров, опосредованную TLR1/2 и TLR4.

Выявили, что лорноксикам достоверно ингибирует выработку ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 МНК в ответ на ПГ, лиганд TLR1/2. Максимальная ингибция продукции этих цитокинов наблюдается при действии лорноксикама в дозе 150 мкг/мл (табл. 1).

Стимулированная ПГ выработка ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови здоровых доноров составила 1050 \pm 581 пг/мл, добавление лорноксикама в концентрации 150 мкг/мл статистически значимо подавляет индуцированную выработку ФНО- α до уровня 212 \pm 136 пг/мл. Достоверное снижение стимулированной ПГ выработки ИЛ-1 происходит уже при добавлении лорноксикама в концентрации 100 мкг/мл до 670 \pm 185 пг/мл. Лорноксикам в концентрации 150 мкг/мл приводит к дальнейшему подавлению выработки ИЛ-1 до 201 \pm 96 пг/мл.

Индукцированная секреция ИЛ-6, как и вышеописанных цитокинов, подавляется лорноксикамом только при стимуляции ПГ. Однако степень подавления существенно ниже, чем в случае с ФНО- α и ИЛ-1: снижение показателя происходит в среднем на 50,2 \pm 26,1% — до 786 \pm 90 пг/мл. Достоверного подавления ЛПС-опосредованной продукции цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 не выявлено даже при использовании максимальной концентрации препарата.

Лорноксикам в зависимости от дозы достоверно ингибирует выработку хемокина ИЛ-8 и ИЛ-12 в ответ на стимуляцию как ЛПС, так и ПГ. Максимальный ингибирующий эффект лорноксикама на индуцированную выработку ИЛ-8, ИЛ-12 наблюдается в дозе 150 мкг/мл.

Активация TLR приводит к выработке не только провоспалительных, но и противовоспалительного цитокина, в частности ИЛ-10. Исследование показало, что в дозе 150 мкг/мл препарат достоверно ингибирует как ЛПС-, так и ПГ-опосредованную выработку ИЛ-10.

Таблица 1

Подавление лорноксикамом выработки про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* в группе здоровых доноров (M±σ)

Цитокины		Стимулированная выработка, пг/мл	Ингибирование (%) при дозе лорноксикама		
			10 мкг/мл	100 мкг/мл	150 мкг/мл
ФНО-α	ЛПС	612±262	Не влияет	12,85±8,72	33,43±29,77
	ПГ	1050±581	Не влияет	29,71±13,27	70,86±19,96*
ИЛ-1	ЛПС	568±305	14,84±9,50	Не влияет	42,69±27,30
	ПГ	2012±533	18,48±14,19	65,70±20,37*	85,71±5,19*
ИЛ-6	ЛПС	1736±443	9,35±6,09	4,76±3,64	29,47±7,29
	ПГ	1624±615	13,09±7,09	15,05±4,18	50,22±26,11*
ИЛ-8	ЛПС	11153±4050	7,41±5,67	36,50±31,44	60,63±22,51*
	ПГ	9958±4316	10,93±6,55	43,16±28,53	70,63±12,67*
ИЛ-10	ЛПС	84±61	Не влияет	50,45±30,93	80,82±18,37*
	ПГ	36±23	13,97±8,24	18,25±14,34	86,92±8,88*
ИЛ-12	ЛПС	474±120	11,68±9,99	78,12±18,23*	85,11±11,08*
	ПГ	362±125	4,53±3,47	58,83±40,17	91,22±5,00*

* — статистически значимые различия с индуцированным уровнем; p=0,05.

На следующем этапе мы оценивали опосредованную лигандами TLR выработку цитокинов МНК больных острым деструктивным панкреатитом в основной группе и в группе сравнения. Стимулирующее влияние лигандов на функциональную активность МНК оценивали по продукции ФНО-α. Спонтанную выработку ФНО-α принимали за единицу, для оценки действия лигандов TLR на продукцию цитокина МНК использовали коэффициент стимуляции (КС). Рассчитывали его как отношение кон-

центрации ФНО-α в супернатантах, стимулированных лигандами МНК, к концентрации ФНО-α в супернатантах, нестимулированных МНК. Относительные единицы вводили для выявления прироста уровня цитокинов под действием лигандов по отношению к спонтанной выработке цитокинов.

Спонтанная выработка ФНО-α МНК периферической крови больных ОП на 1-е сутки заболевания в основной группе у пациентов со среднетяжелым течением составила 17,07 пг/мл, в группе пациентов, получающих стандартную базисную терапию, — 32,52 пг/мл; на 6-е сутки заболевания спонтанная выработка ФНО-α возросла в обеих группах. В группе здоровых доноров спонтанная выработка ФНО-α составила 41,67 пг/мл. Высокая спонтанная выработка ФНО-α (204 пг/мл) выявлена у пациента основной группы с тяжелой формой ОП на 1-е сутки заболевания. На 6-е сутки после проведения лечения с использованием лорноксикама она снизилась до 83,87 пг/мл.

Лиганды TLR1/2 и TLR4 оказывали стимулирующее влияние на выработку ФНО-α МНК больных ОП в обеих группах. У больных, получавших стандартную базисную терапию, выявили высокие КС в ответ на ЛПС (16,07) и ПГ (27,58) по сравнению с группой здоровых доноров. На 6-е сутки КС снижались, но при этом все еще оставались высокими (10,53 и 10,41 соответственно). У больных основной группы КС на ЛПС в 1-е сутки был также повышен по сравнению с группой здоровых доноров, но при этом был существенно ниже, чем в группе сравнения. На 6-е сутки заболевания КС на ЛПС у пациентов этой группы возрастал. Стимулирующее влияние лиганда TLR1/2 на выработку ФНО-α МНК в основной группе пациентов было резко снижено, но на 6-е сутки

Таблица 2

Выработка ФНО-α МНК периферической крови в группах обследованных

Группы обследованных	Спонтанная выработка ФНО-α, пг/мл	Кoeffициенты стимуляции	
		ЛПС	ПГ
Доноры	41,67 (32,39—52,35)	3,74 (2,15—4,97)	4,89 (3,65—5,67)
Группа сравнения:			
1-е сутки	30,52 (27,38—61,03)	16,07* (15,55—16,59)	27,58* (24,13—31,02)
6-е сутки	60,33 (48,56—72,11)	10,53* (8,34—12,71)	10,41* (9,81—11,01)
Основная группа:			
1-е сутки	17,07 (14,71—20,32)	6,47 (4,37—8,56)	1,19* (1,09—1,28)
6-е сутки	29,62 (26,04—56,74)	11,38* (10,67—12,09)	5,05 (4,04—6,05)

Примечание: Данные представлены как Ме (25—75% квартиль); * — статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых доноров; p<0,05.

повышалось, достигая значений, сравнимых со значениями в группе здоровых доноров (табл. 2).

Таким образом, у больных ОП выявлено повышение эффекторной функции TLR1/2 и TLR4, определяемой по индуцированной лигандами TLR выработке провоспалительного цитокина ФНО- α . Проведение терапии с лорноксикамом у больных ОП приводит к снижению эффекторной функции как TLR4, так и TLR1/2 уже в 1-е сутки заболевания и нормализации этих показателей к 6-м суткам.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что лорноксикам достоверно ингибирует TLR-опосредованную выработку как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), так и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 МНК периферической крови здоровых доноров *in vitro*. Значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов служит аргументом в пользу выраженного противовоспалительного эффекта лорноксикама и его способности воздействовать не только на метаболизм арахидоновой кислоты, но и на пути трансдукции сигнала через активированные TLR.

Именно в последние годы в связи с бурным развитием молекулярной биологии и иммунологии большое внимание уделяется изучению рецепторов врожденного иммунитета, в частности Toll-подобных рецепторов, их роли в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний человека, развитию воспаления [9, 10]. Активация этих рецепторов запускает внутриклеточные каскады, приводит к экспрессии транскрипционных факторов NF- κ B, IRF-3/7, индукции выработки широкого спектра провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН- α/β и др.), развитию реакций врожденного иммунитета, контролю воспалительной реакции [11, 12]. В развитии ОП доказана роль TLR двух классов — II и IV [13].

Лиганды, активирующие TLR, имеют экзогенное происхождение, например компоненты клеточной стенки бактерий: пептидогликаны, липополисахариды, флагеллин, ДНК микроорганизмов, вирусная РНК и многие другие. Выявлены также лиганды эндогенного происхождения, получившие обозначение как «сигналы опасности», или DAMP (от англ. *damage-associated molecular pattern*), такие как панкреатическая эластаза [14], белки теплового шока (HSP60, HSP70, фибронектин и многие другие) [5, 10].

При ОП в результате гибели большого количества собственных клеток организма происходит высвобождение значительных концентраций эндогенных лигандов, что приводит к активации сигнальных путей TLR, клеток иммунной системы и запускает выработку провоспалительных цитокинов. Этот факт делает очевидным необходимость включения в комплексную терапию ОП препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью.

К сожалению, при проведении клинических испытаний цитокинантагонистические стратегии лечения ОП, нейтрализующие несколько цитокинов, оказались неэффективны [15]. Это можно объяснить тем, что цитокины обладают плейотропной активностью и при

недостатке одного его эффекты будет обеспечивать переизбыток других цитокинов. Следовательно, мононаправленная цитокинантагонистическая терапия не может быть эффективной.

Другим подходом является элиминация цитокинов из кровотока. Методика гемодиализации является методом выбора экстракорпоральной детоксикации у пациентов ОП. При этом происходит достаточно «грубое» удаление из кровотока всех молекул средней и низкой молекулярной массы, т.е. наряду с элиминацией провоспалительных цитокинов происходит и удаление всего пула противовоспалительных.

Заключение. Необходимость контроля над развивающимся синдромом системной воспалительной реакции при остром панкреатите обуславливает поиск новых точек приложения терапевтических мероприятий. В настоящее время открыты практически все звенья каскада воспалительной реакции, многие из них могут являться мишенями терапевтического воздействия. Данная область научных исследований безусловно, является одним из перспективных направлений решения обозначенной проблемы и требует дальнейшего развития.

Литература

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644—1655.
2. Bhatia M., Brady M., Shokuchi S., Christmas S., Neoptolemas J.P., Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 90: 117—125.
3. Moore F.A., Moore E.E. Evolving concepts in the pathogenesis of post injury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 257—277.
4. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol* 2008; 214(2): 126—135.
5. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1—5.
6. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135—145.
7. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335—376.
8. Ulloa L., Tracey K.J. The «cytokine profile»: a code for sepsis. *Trends Mol Med* 2005; 11: 56—63.
9. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С., Константинова Е.В., Юдин А.А. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда. *Журн микробиологии* 2008; 4: 64—68.
10. Tsan Min-Fu, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J Leuk Biol* 2004; 76: 514—519.
11. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С., Кондратенко И.В., Грачева Л.А. и др. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов. *Иммунология* 2008; 4: 223—227.

12. *Weber C.K., Adler G.* From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 356—362.
13. *Hong-Guang Li; Zong-Guang Zhou; Yuan Li.* Alterations of Toll-like Receptor 4 Expression on Peripheral Blood Monocytes During the Early Stage of Human Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. Published online: 6 April 2007.
14. *Hietaranta A., Mustonen H., Puolakkainen P., Haapainen R., Kemppainen E.* Proinflammatory effects of pancreatic elastase are mediated through TLR4 and NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1); 192—196.
15. *Abraham E., Laterre P.F., Garbino J., Pingleton S., Butler T., Dugernier T. et al.* Lenercept Study Group. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503—510.