

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА У КРЫС

Масюкевич А.И., Гарелик П.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

INTERLEUKIN-6 RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN RATS

Masyukevich A.I., Garelik P.V.

Grodno State Medical University

Введение. Острый панкреатит (ОП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы, поражающее людей всех возрастных категорий, с ежегодной заболеваемостью 10–50 случаев на 100 000 человек [1]. У большинства пациентов с ОП наблюдается легкое течение. Напротив, у 15%–20% пациентов с ОП развиваются местные и/или системные осложнения, сопровождающиеся некрозом поджелудочной железы (острый деструктивный панкреатит — ОДП) и зачастую приводящие к множественной (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной и печеночной) недостаточности органов и летальному исходу [2]. В основе патогенеза ОДП лежит патологическая передача сигналов через ионы Ca^{2+} , которые индуцируют транслокацию ядерного фактора kB в ядро, индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов, одним из которых является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [3]. ИЛ-6 через растворимую форму своего рецептора запускает каскад реакций, что приводит к синтезу белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), активации воспалительных и пролиферативных процессов, приводящих к некрозу поджелудочной железы вследствие активации панкреатических ферментов [4]. Исходя из этого, имеется потребность в ингибировании ИЛ-6 с целью прерывания вышеуказанного каскада реакций. Одним из препаратов, ингибирующим ИЛ-6, является тоцилизумаб. Это гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, которое успешно применялось при COVID-19 и активно используется в ревматологии на сегодняшний день [5]. Учитывая патогенез развития ОДП, следует предположить эффективность использования тоцилизумаба в его лечении, что изначально проверяется в экспериментальном исследовании.

Цель. Изучение эффективности тоцилизумаба при лечении экспериментального ОДП путем оценки летальности и сывороточных уровней ИЛ-6, СРБ, альфа-амилазы.

Материалы и методы. Выполнение эксперимента осуществлялось на 54 половозрелых самках линии «Вистар». Животным воспроизводился ОДП по разработанной методике с выполнением лапаротомии и введением в ткань поджелудочной железы 0,3 мл 10% раствора натрия додецилсульфата (НДС) (заявка на патент №a20240092, дата приоритета: 16.04.2024). В ходе эксперимента крысы были разделены на 3 равных по численности группы:

группа №1 — базисная терапия ОДП в первые 3 суток (внутримышечное введение ранитидина 4 мг/кг, метоклопрамида 0,2 мг/кг и цефтриаксона 40 мг/кг дважды в сутки, внутривенное введение кеторолака 1 мг/кг 3 раза в сутки), группа №2 — базисная терапия с дополнительным однократным внутрибрюшинным введением тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг через 6 часов от момента воспроизведения ОДП, группа №3 — введение тоцилизумаба на фоне базисной терапии в дозировке 8 мг/кг аналогичным способом. По истечении 24, 96, 192 часов крыс выводили из эксперимента с забором крови объемом 4-5 мл для лабораторных исследований. Полученные данные проходили статистическую обработку, на основании которой определялась статистическая значимость различий (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В послеоперационном периоде в группе №1 погибло 4 крысы (летальность — 22,22%), в группах №2 и №3 летальность не зафиксирована (0%). Выполнение сравнительного статистического анализа между тремя группами показало следующие различия (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ лабораторных показателей между исследуемыми группами на контрольные временные интервалы

Показатель	Интервал	Группа №1, M±SD (n=6 через 24 и 96 часов, n=2 через 192 часа)	Группа №2, M±SD (n=6)	Группа №3, M±SD (n=6)	Статистически значимые различия между группами
ИЛ-6, пг/мл	24 часа	234.64±25.62	209.59±26.44	201.1±22.81	—
	96 часов	197.88±10.64	189.39±8.12	189.1±15.38	—
	192 часа	199.34±3.73	179.5±5.75	177.83±12.03	Гр.1-гр.3*
альфа-амилаза, Ед/л	24 часа	1807±273.8	1217.9±225.3	1015.6±168.6	Гр.1-гр.2**, гр.1-гр.3***
	96 часов	1160.4±143.2	875.9±116.7	748.2±154.4	Гр.1-гр.2**, гр.1-гр.3***
	192 часа	903.2±52.3	823.9±210.8	708.4±77.8	—
С-реактивный белок, мг/л	24 часа	2.98±0.31	2.8±0.21	1.47±0.23	Гр.1-гр.3***, гр.2-гр.3***
	96 часов	1.38±0.72	0.417±0.248	0.383±0.204	Гр.1-гр.2**, гр.1-гр.3**
	192 часа	0.7±0.141	0.35±0.138	0.3±0.141	Гр.1-гр.2*, гр.1-гр.3*

Примечания: М — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; гр.1 — группа №1, гр.2 — группа №2, гр.3 — группа №3; «—» — статистически значимые различия не выявлены; n — количество выживших животных на контрольные сутки.

Уровень ИЛ-6 в группе №3 через 192 часа оказался достоверно ниже, чем в группе №1 ($p < 0,05$). Через 24 и 96 часов в группах №2 и №3 уровень альфа-амилазы статистически значимо снизился относительно группы №1 ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Более того, уровень СРБ на всех

временных интервалах в группах с применением тоцилизумаба был ниже с одинаковой статистически значимой разницей при сравнении с группой №1 ($p < 0,001$ через 24 часа, $p < 0,01$ через 96 часов, $p < 0,05$ через 192 часа). Необходимо отметить, что имеющиеся в группе №3 статистически значимые различия при определении уровня ИЛ-6, отсутствовали в группе №2. Кроме того, в группе №2 уровень статистической значимости при анализе уровня альфа-амилазы оказался ниже, чем в группе №3.

Выводы.

1. Дополнительное использование тоцилизумаба в схеме комплексного лечения ОДП в эксперименте обеспечивает отсутствие летальности, а также статистически значимое снижение альфа-амилазы, СРБ и ИЛ-6 (только для группы №3).
2. Применение дозировки тоцилизумаба 8 мг/кг оказалось более эффективным по причине наличия достоверного снижения уровня ИЛ-6, а также более высокого уровня статистической значимости при определении уровня альфа-амилазы.

Список литературы.

1. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited / B. Sureka, K. Bansal, Y. Patidar [et al.] // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2016. – Vol. 4. – P. 16–23.
2. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.
3. Intracellular Ca^{2+} signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: Recent advances and translational perspectives / P. Pallagi, T. Madácsy, A. Varga [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 4005.
4. Scheller, J. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities / J. Scheller, C. Garbers, S. Rose-John // Semin Immunol. 2014. – Vol. 26, №1. – P. 2–12.
5. Tocilizumab (Actemra) / M. Sheppard, F. Laskou, P. P. Stapleton [et al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13. – P. 1972–1988.