

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>
УДК 616.37-002.1-07-08



Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита

С.А. Пономарь*, Е.А. Тарабрин, З.Г. Берикханов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель обзора: показать клиническое значение наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита.
Основные положения. Удалось разработать наноматериалы, которые улучшили чувствительность лабораторных тестов и разрешающую способность магнитно-резонансной томографии в диагностике острого панкреатита. Применение наноматериалов в лечении острого панкреатита способствует купированию воспаления и уменьшению степени повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы. Использование наночастиц может решить вопрос устойчивой резистентности бактерий к антибактериальным препаратам.
Заключение. Наноматериалы показали высокую эффективность и безопасность в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных) в диагностике и лечении острого панкреатита.
Ключевые слова: нанонаука, наночастицы, наноматериалы, наносистема, острый панкреатит, воспаление поджелудочной железы
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пономарь С.А., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г. Роль наноматериалов в диагностике и лечении острого панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis

Sergey A. Ponomar*, Evgeniy A. Tarabrin, Zelimkhan G. Berikhanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to show the clinical significance of nanomaterials in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.
Key points. It was possible to develop nanomaterials that improved the sensitivity of laboratory tests and the resolution of magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute pancreatitis. The use of nanomaterials in the treatment of acute pancreatitis helps to relieve inflammation and reduce the degree of damage to the acinar cells of the pancreas. The use of nanoparticles can solve the problem of stable resistance of bacteria to antibacterial drugs.
Conclusion. Nanomaterials have shown high efficacy and safety in numerous *in vitro* and *in vivo* (animal) experiments in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis.
Keywords: nanoscience, nanoparticles, nanomaterials, nanosystem, acute pancreatitis, inflammation of the pancreas
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ponomar S.A., Tarabrin E.A., Berikhanov Z.G. The Role of Nanomaterials in the Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):20–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-20-27>

Введение

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП). По данным недавнего системного обзора и метаанализа выявлено, что общая мировая заболеваемость ОП за последние 56 лет увеличивалась на 3,07 % в год, что привело к увеличению финансовых затрат и нагрузки на системы здравоохранения различных стран [1]. Общая частота ОП составляет 33–74 наблюдения на 100 000 человек в год, а летальность — 1–16 случаев на 100 000 человек в год [2, 3]. Несмотря на то что ОП в большинстве

случаев (80 %) протекает в легкой форме, у 20 % больных развивается среднее или тяжелое течение заболевания, и смертность в этой группе пациентов достигает 30–40 % [4].

Известно, что в основе патогенеза ОП лежат следующие патофизиологические процессы: избыточное накопление Ca^{2+} в цитоплазме клетки [5], преждевременная внутриацинарная активация трипсиногена [6], повреждение митохондрий [7], стресс эндоплазматического ретикулума [8, 9] и нарушения аутофагии [10]. Эти патологические нарушения являются потенциальными терапевтическими мишенями для разработки новых

лекарственных препаратов и изучения действия наноматериалов.

Нанонаука изучает явления и объекты на атомном, молекулярном и макромолекулярном уровнях, характеристики которых существенно отличаются от свойств их макроаналогов. В настоящее время наночастицы широко применяются в медицинской биологии. Они с успехом используются как в диагностике, так и в лечении различных заболеваний. Наночастицы, используемые в диагностике, повышают чувствительность методов визуализации в выявлении патологических изменений в органах и тканях человека [11]. Необходимо отметить, что наноматериалы могут использоваться в качестве переносчика (системы доставки) для лекарственных препаратов при заболеваниях различного профиля. Основным преимуществом наноматериала, загруженного лекарственным средством, перед обычным применением лекарственного препарата является то, что комплекс «наночастица + лекарственное средство» эффективнее воздействует на конкретные клетки-мишени (к примеру, на опухолевые клетки или макрофаги), достигая максимального терапевтического эффекта и одновременно минимизируя побочные эффекты лекарственного препарата [12, 13]. Некоторые наноматериалы обладают фотодинамическим или фототермическим лечебным действием и могут использоваться в лечении различных онкологических заболеваний [14, 15].

Цель написания данного обзора литературы — демонстрация клинического значения наноматериалов, которые применяются в диагностике и лечении ОП.

При подготовке настоящего обзора проанализированы источники литературы в изданиях, включенных в наукометрические базы данных PubMed и Scopus. Предпочтение отдавали источникам, опубликованным за последние 10 лет. Для просмотра отбирали обзорные статьи и оригинальные экспериментальные работы, где в диагностике и лечении ОП использовались наноматериалы.

Лабораторная диагностика острого панкреатита

В настоящее время активность α -амилазы как в сыворотке крови, так и в моче оценивается в качестве важного биомаркера диагностики ОП: α -амилаза представляет собой металлофермент кальция, присутствующий в нормальной человеческой сыворотке крови, моче и слюне [16]. Необходимо отметить, что в 19–32 % случаев у пациентов с клинической картиной ОП уровень α -амилазы на момент поступления не изменен, что может быть связано с поздним проведением теста от начала заболевания, экзокринной недостаточностью — как проявление атрофии поджелудочной железы (ПЖ), или гипертриглицеридемии, которая может давать ложноотрицательные результаты [17].

Важным диагностическим ограничением сывороточной α -амилазы является ее недостаточная специфичность. Помимо ОП существует ряд заболеваний, таких как острая мезентериальная ишемия, острая кишечная непроходимость, перитонит, гепатит, почечная и печеночная недостаточность, диабетический кетоацидоз, пневмония, которые также могут сопровождаться повышением α -амилазы в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность α -амилазы в качестве диагностического теста при ОП зависит от выбранного порогового значения. При повышении порогового уровня до 1000 МЕ/л (более чем в три раза выше верхнего предела нормы) специфичность α -амилазы приближается к 95 %, но чувствительность в некоторых исследованиях снижается до 61 % [17].

В связи с этим появилась идея разработки наноматериалов, которые улучшили бы показатели α -амилазного теста. Группа ученых из Саудовской Аравии и Египта создала специальный нанооптический сенсорный двухъядерный комплекс Pd-(2-аминотиазол) (мочевина) (Pd-(2-aminothiazole) (urea)) для оценки активности α -амилазы в образцах сыворотки крови и мочи больных с ОП. Оценка активности α -амилазы проводится путем гашения интенсивности свечения нанооптического сенсорного двухъядерного комплекса Pd-(2-аминотиазол) (мочевина) при 457 нм 2-хлор-4-нитрофенолом, который образуется в результате реакции фермента (α -амилазы) с 2-хлор-4-нитрофенил- α -D-мальтоотризиодным субстратом (CNP3). В ходе изучения данного комплекса выявлено, что чувствительность в обнаружении α -амилазы составила 96,88 %, а специфичность — 94,41 % [18].

С помощью нанотехнологий исследователи из Китая впервые создали нанозонд на основе тетрафенилэтилена с агрегационно-индуцированным излучением для определения α -амилазы в жидкостях организма человека. В разработке зонда была использована низкомолекулярная α -амилазная сенсорная система на основе люминогенов с агрегационно-индуцированным излучением (AIEgen). Люминогены относятся к специфическим компонентам люминесцирующего вещества, обуславливающим явление люминесценции. Механизм определения фермента основан на свойствах нанозонда, который не излучает сигнал в водной среде из-за его хорошей растворимости, но нерастворимые остатки люминогенов высвобождаются после гидролиза α -амилазой, значительно усиливая флуоресценцию. Обладая высокой селективностью к α -амилазе по сравнению с другими белками, данный нанозонд показал достаточно высокую чувствительность и быструю скорость определения (до 3 минут) α -амилазы, что имеет большое значение в ранней диагностике ОП [19].

Липаза также используется в качестве биомаркера диагностики ОП. Уровень липазы в сыворотке крови у больного ОП повышается в течение

4–8 часов после появления симптомов, достигает максимума через 24 часа и возвращается к норме через 8–14 дней [20]. Основным преимуществом липазы является высокая чувствительность при алкогольном ОП и поздних клинических проявлениях заболевания, что связано с более длительным нахождением ее в крови пациентов, чем амилазы. Необходимо отметить, что повышение уровня липазы в сыворотке крови не является специфичным для ОП. Воспалительные заболевания кишечника, диабетический кетоацидоз, паротит, гиперлипотеинемия I и IV типов, острая почечная недостаточность, перелом костей, инфаркт кишечника тоже могут сопровождаться липаземией [21, 22]. Чувствительность липазы в диагностике ОП колеблется от 85 до 100 % [3, 19].

Группа ученых из Индии разработала селективно чувствительную супрамолекулярную самоорганизующуюся наноструктуру для определения липазы, используя свойство диимина нафталина (NDI) агрегационно-индуцировать излучение. Излучение диимина нафталина проявляется сине-зеленой люминесценцией. Данная наноструктура определяет содержание липазы посредством гидролиза бензилэфирной связи с пределом обнаружения $10,0 \pm 0,8$ мкг/л⁻¹ [23]. Основываясь на агрегационно-индуцированном механизме излучения глутамата тетрафенилэтилена, последний с целью определения уровня липазы успешно применили к реальным образцам сыворотки крови человека. Данный метод больше подходит для линейного определения уровня липазы в диапазоне от 0 до 80 ЕД/л, что соответствует диапазону концентраций липазы в сыворотке крови человека с учетом коэффициента разведения, если необходимо. Результаты эксперимента показали высокую чувствительность метода и быстрое определение липазы в сыворотке крови [24].

В настоящее время в качестве маркера ОП в клинической практике нередко используется трипсин [25]. С помощью нанотехнологий удалось разработать электрохимический нанодатчик, который представляет собой высокочувствительную систему определения уровня трипсина в сыворотке крови. Для работы системы используется гибридная мембрана для оценки ионной проницаемости на основе анодного оксида алюминия (anodic alumina oxide, ААО), модифицированная трипсином. Благодаря реакции гидролиза пептида, запускаемой трипсином, изменяются электрические характеристики поверхности гибридной ионной мембраны. Преимущества этого метода заключаются в простоте эксплуатации, низкой стоимости и отсутствии предварительной подготовки образца, используемого для анализа. Самая низкая концентрация обнаружения трипсина может быть достигнута в 0,1 пМ (пмоль/л). Кроме этого, электрохимический датчик можно использовать и в других системах оценки ферментов путем замены соответствующих субстратов [26].

Гипертриглицеридемия является одной из возможных причин развития ОП. Известно, что уровень триглицеридов в сыворотке крови больного влияет на тяжесть течения заболевания и ранний его контроль может улучшить прогноз ОП [27]. С помощью нанотехнологий был разработан чувствительный электрохимический биосенсор для определения триглицеридов в образцах сыворотки крови. Работа биосенсора основана на электрохимическом окислении глицерина на стеклоуглеродных электродах, модифицированных магнитными наночастицами, которые связаны с ферментом липазой и наночастицами оксида меди, которые были нанесены на многослойные углеродные нанотрубки, полученные вследствие дисперсии пектина. Глицерин образуется в результате ферментативной реакции между триглицеридами, присутствующими в образцах крови, и иммобилизованной липазой. Предлагаемый электрохимический биосенсор улучшает производительность других методов, разработанных для количественного определения триглицеридов. Определение триглицеридов требует предварительной обработки образцов сыворотки. Для количественного определения триглицеридов использовался алгоритм PLS-1. Чувствительность метода составила $1,64 \times 10^{-6}$ ал/г⁻¹. Следует отметить, что электрохимический биосенсор показал хорошую производительность, воспроизводимость и стабильность в течение 20 дней. Он может быть хорошей альтернативой для определения триглицеридов в клинических образцах сыворотки крови человека [28].

Инструментальная диагностика острого панкреатита

Диагностика ОП верифицируется инструментальным подтверждением характерных признаков воспаления ПЖ с помощью таких методов визуализации, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансная томография (МРТ) [29]. Ранняя диагностика тяжелого течения ОП имеет значение не только для выбора лечебной тактики, но и для прогноза самого заболевания. Усовершенствование инструментальных методов визуализации и повышение их чувствительности в идентификации ранних признаков деструктивного ОП может быть достигнуто с помощью нанотехнологий.

На сегодня для МРТ разработано специальное контрастное вещество на основе гадолиния с использованием наночастиц (диэтилтриаминпентауксусной жирной кислоты гадолиния, Gd-DTPA-FA). При ферментативном гидролизе липазой жирорастворимый Gd-DTPA-FA превращается в водорастворимый комплекс Gd-DTPA и приводит к изменениям интенсивности сигнала, наблюдаемого при МРТ *in vitro*. Данное наноконтрастное вещество продемонстрировало низкую цитотоксичность и превосходную биосовместимость

в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Кроме этого, результаты исследования также показали, что оно является высокоэффективным и специфичным для раннего выявления ОП [30].

Необходимо отметить, что в патогенезе ОП особую роль выполняют макрофаги. Группой ученых из Китая были разработаны специальные маннозилированные липосомы, нагруженные гадолинием-диэтилентриаминпентауксусной кислотой (Gd-DTPA), названные впоследствии M-Gd-NL, которые целенаправленно были нацелены на макрофаги при ОП. Важно отметить, что в ходе исследования на крысах с помощью M-Gd-NL удалось различить ОП легкой степени от ОП тяжелой степени путем изменения МРТ-сигнала. Данный наноматериал обладает эффектом усиления T1-взвешенного сигнала МРТ в среде липазы. При ОП тяжелой степени T1-взвешенный сигнал МРТ был более высоким, чем при ОП легкой степени. Токсических побочных эффектов у животных отмечено не было. Следует отметить, что это исследование имеет свои ограничения: 1) рецепторы маннозы экспрессируются не только на макрофагах, но и на других клетках; 2) различение тяжести ОП *in vivo* проводилось только с M-Gd-NL, а не с Gd-NL или Gd-DTPA, из-за огромной рабочей нагрузки на моделях ОП у крыс и МРТ; 3) макрофаги сверхэкспрессируются при каждом типе воспаления, а не только при ОП. Следовательно, липосомы, покрытые маннозой, распознают не только макрофаги, связанные с ОП, но и все другие макрофаги [31].

К сожалению, в отличие от широкого применения наноматериалов в лабораторной диагностике ОП, их использование в улучшении визуализации инструментальных методов ограничено только МРТ. Данные об улучшении характеристик ультразвукового исследования или компьютерной томографии отсутствуют.

Лечение острого панкреатита

Несмотря на многочисленные ранее проведенные исследования, необходимо отметить, что в медицине до сих пор отсутствуют эффективные и безопасные лекарственные средства для лечения ОП. Благодаря достижениям молекулярной биологии в настоящее время известно, что на ранней стадии развития ОП повреждение ацинарных клеток ПЖ происходит из-за активации протеолитического фермента трипсина [25]. В то же время параллельно активируются и другие механизмы повреждения, такие как «цитокиновый шторм», аутофагия, апоптоз и стресс эндоплазматического ретикулума [25]. Макрофаги и нейтрофилы, рекрутируемые в зонах деструкции ПЖ, секретируют цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α , которые нарушают окислительный гомеостаз [32]. Появление активных форм кислорода и азота еще больше усугубляет повреждение клеток ПЖ [33].

Наночастицы диоксида церия (наноцерий) рассматриваются в качестве наиболее перспективных

неорганических антиоксидантов для биомедицинского применения. Наноцерий является уникальным наноматериалом, обладающим свойствами каталазы и супероксиддисмутазы и способным удалять активные формы свободных радикалов кислорода. В экспериментальной работе на мышцах наноцерий продемонстрировал способность снижать выработку активных форм кислорода и уровень панкреатических ферментов — амилазы и липазы — в сыворотке крови, а также восстанавливать мембранный потенциал митохондрий и уменьшать секрецию воспалительных цитокинов, снижая таким образом степень повреждения клеток ПЖ, что было подтверждено гистологическим исследованием [34, 35].

Сильным эндогенным антиоксидантным соединением является билирубин. При низком уровне его концентрации в тканях он может в достаточной степени ослаблять внутриклеточный окислительный стресс. Кроме этого, билирубин может оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и защитное действие, как было показано в ряде экспериментальных работ [36–38]. Учитывая свойства билирубина, группа исследователей из Китая с помощью нанотехнологий разработала наночастицы, которые соединили с билирубином (BRSNPs). В экспериментальной работе на мышцах ученые показали, что нанобилирубин (BRSNPs) проявил выраженный противовоспалительный эффект за счет снижения степени окислительного стресса и уменьшения экспрессии провоспалительных цитокинов. Помимо этого, билирубин проявил защитное действие и в отношении самих ацинарных клеток ПЖ [38].

Принимая во внимание, что именно воспаление играет важную роль в развитии ОП, супрессия механизмов, ответственных за развитие воспалительной реакции, может явиться ключом к успеху. Известно, что ядерный фактор каппа-би (англ. «nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells», NF- κ B) — универсальный фактор транскрипции — играет важную роль в координации иммунного ответа и воспаления и имеет решающее значение в развитии ОП на раннем этапе [39]. Целастрол (не зарегистрированное в Российской Федерации фитосредство) ингибирует активацию фактора NF- κ B, проявляя, таким образом, выраженную противовоспалительную, антиоксидантную и противоопухолевую активность [40, 41].

Учитывая свойства данного соединения, удалось разработать наночастицы, содержащие целластрол (Celastrol (CLT)-loaded PEG-PLGA nanoparticles), покрытые мембранами нейтрофильных клеток, с размером частиц 150 нм. Главным преимуществом этих наночастиц является то, что они легко могут проникать через гемато-панкреатический барьер и максимально накапливаться в паренхиме ПЖ. В экспериментальной модели ОП на крысах было доказано, что наночастицы с целластролом

снижают амилазу, панкреатическую миелопероксидазу в сыворотке крови и уровень провоспалительных цитокинов — местно и системно. Основное заключение работы указывает на то, что этот наноматериал может применяться в лечении ОП [42].

В настоящее время наночастицы (наноматериалы на основе углерода — фуллерены, графен) и мезопористые материалы (диоксид кремния или диоксид марганца) широко используются в качестве носителей (переносчиков) лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний [43, 44]. Группа ученых из Китая разработала специальную транспортную наносистему — систему пузырьков-носителей, которая содержит порошкообразную смесь кислотного инициатора (диангидрида диэтилентриаминпентауксусной кислоты), пенообразователь (бикарбонат натрия), поверхностно-активное вещество (додецилсульфат натрия) и плохо растворимый в воде лекарственный препарат куркумин. Благодаря этой транспортной системе удалось увеличить биодоступность плохо растворимого в воде куркумина, при приеме его внутрь.

В просвете кишечника данная система наночастицы с куркумином превращается в наноэмульсию, которая проникает в кишечные М-клетки и затем лимфой переносится в ПЖ. В ходе исследования было выявлено, что доставка куркумина с помощью наноматериала привела к быстрейшему купированию воспаления ПЖ у крыс в сравнении с животными, которым лечение проводилось только куркумином. Данная работа продемонстрировала, что использование наночастиц в лечении ОП может увеличивать биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных препаратов, вводимых *per os* [45].

Прогрессирование воспаления ПЖ может привести к развитию некротического панкреатита у 20 % пациентов. Известно, что у 40–70 % больных с некротическим панкреатитом происходит инфицирование зон некроза, что является причиной увеличения летальности в два раза [46]. Инфицирование чаще всего происходит грамотрицательными бактериями: кишечной палочкой, клебсиеллой пневмонии или грамположительными бактериями: золотистым стафилококком, энтерококками и анаэробными бактериями [47]. Необходимо отметить, что нерациональное и бесконтрольное применение антибиотиков в клинической практике привело к развитию устойчивой резистентности бактерий ко многим современным антибактериальным средствам во всем мире [48].

В настоящее время этому вопросу уделяется большое внимание. С целью преодоления резистентности

бактерий к антибиотикам нередко используются наночастицы серебра, которые можно получить физическим, химическим и биологическим путями. Биологический метод синтеза с использованием бактерий, грибов и растительных экстрактов является простым, экологичным, экономичным и более безопасным в сравнении с физическими и химическими методами, где используется высокая температура или токсичные добавки. В экспериментальной работе было показано, что к наночастицам серебра устойчивая резистентность бактерий развивается редко. Это, возможно, связано с одновременным воздействием нескольких антибактериальных механизмов: 1) разрушение структуры клеточной мембраны бактерий; 2) образование активных форм кислорода и окислительное повреждение микроорганизмов; 3) повреждение ДНК бактериальной клетки [49].

Необходимо отметить, что, несмотря на то что наноматериалы, содержащие серебро, обладают широким спектром действия и высокой антимикробной активностью в отношении кишечной палочки, клебсиеллы пневмонии и золотистого стафилококка [50], они имеют некоторую потенциальную опасность токсического повреждения глаз, кожи, дыхательной, нервной, гепатобилиарной и репродуктивной систем. Потенциальная цитотоксичность наночастиц серебра зависит от их размера, формы и концентрации, а также путей введения [51]. В связи с этим существует необходимость в проведении новых исследований для более углубленной оценки биосовместимости наноматериалов и получения безопасных наночастиц серебра для человека.

Заключение

Острый панкреатит является распространенным заболеванием, которое при тяжелом течении может быть опасным для жизни. Ранняя диагностика и комплексное лечение больных ОП имеют большое значение для прогноза заболевания. Разработка различных наноматериалов и их использование в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в диагностике и лечении ОП.

Однако необходимо отметить, что имеющиеся наноматериалы еще довольно далеки от широкого применения в клиниках, и их потенциальная угроза для человека остается пока неизвестной. В связи с этим существует необходимость в проведении новых исследований с целью оценки совместимости и безопасности данных наноматериалов для человека.

Литература / References

- Iannuzzi J.P., King J.A., Leong J.H., Quan J., Windsor J.W., Tanyingoh D., et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043
- Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):175–84. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
- Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M., Asrani V.M., Windsor J.A., Yadav D., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
- Petrov M.S., Shambhag S., Chakraborty M., Phillips A.R.J., Windsor J.A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010
- Gerasimenko J.V., Gryshchenko O., Ferdek P.E., Stapleton E., Hebert T.O.G., Bychkova S., et al. Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(32):13186–91. DOI: 10.1073/pnas.1300910110
- Aghdassi A.A., John D.S., Sendler M., Weiss F.U., Reinheckel T., Mayerle J., et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis. *J Biol Chem*. 2018;293(3):1018–29. DOI: 10.1074/jbc.M117.814772
- Mukherjee R., Mareninova O.A., Odinkova I.V., Huang W., Murphy J., Chvanov M., et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: Inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65(8):1333–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308553
- Zeng Y., Wang X., Zhang W., Wu K., Ma J. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatology*. 2012;59(119):2318–26. DOI: 10.5754/hge12042
- Lugea A., Tischler D., Nguyen J., Gong J., Gukovsky I., French S.W., et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology*. 2011;140(3):987–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.038
- Antonucci L., Fagman J.B., Kim J.Y., 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):E6166–74. DOI: 10.1073/pnas.1519384112
- Sun B., Zhen X., Jiang X. Development of mesoporous silica-based nanopores for optical bioimaging applications. *Biomater Sci*. 2021;9(10):3603–20. DOI: 10.1039/d1bm00204j
- Madkhali O.A., Sivagurumathan Moni S., Sultan M.H., Bukhary H.A., Ghazwani M., Alhakamy N.A., et al. Formulation and evaluation of injectable dextran sulfate sodium nanoparticles as a potent antibacterial agent. *Sci Rep*. 2021;11(1):9914. DOI: 10.1038/s41598-021-89330-0
- Parekh K., Hariharan K., Qu Z., Rewatkar P., Cao Y., Moniruzzaman M., et al. Tacrolimus encapsulated mesoporous silica nanoparticles embedded hydrogel for the treatment of atopic dermatitis. *Int J Pharm*. 2021;608:121079. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121079
- Yang N., Guo H., Cao C., Wang X., Song X., Wang W., et al. Infection microenvironment-activated nanoparticles for NIR-II photoacoustic imaging-guided photothermal/chemodynamic synergistic anti-infective therapy. *Biomaterials*. 2021;275:120918. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120918
- Chen D., Tang Y., Zhu J., Zhang J., Song X., Wang W., et al. Photothermal-pH-hypoxia responsive multifunctional nanopatform for cancer photo-chemo therapy with negligible skin phototoxicity. *Biomaterials*. 2019;221:119422. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119422
- Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol*. 2006;59(4):340–4. DOI: 10.1136/jcp.2002.002923
- Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1309–18. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x
- Attia M.S., Al-Radadi N.S. Progress of pancreatitis disease biomarker alpha amylase enzyme by new nano optical sensor. *Biosens Bioelectron*. 2016;86:413–9. DOI: 10.1016/j.bios.2016.06.079
- Shi J., Deng Q., Li Y., Zheng M., Chai Z., Wan C., et al. A rapid and ultrasensitive tetraphenylethylene-based probe with aggregation-induced emission for direct detection of α -amylase in human body fluids. *Anal Chem*. 2018;90(22):13775–82. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b04244
- Frank B., Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):463–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.878.g.x
- Yadav D., Nair S., Norkus E.P., Pitchumoni C.S. Non-specific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3123–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03279.x
- Heikius B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T.J. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1062–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x
- Chakraborty D., Sarkar D., Ghosh A.K., Das P.K. Lipase sensing by naphthalene diimide based fluorescent organic nanoparticles: A solvent induced manifestation of self-assembly. *Soft Matter*. 2021;17(8):2170–80. DOI: 10.1039/d0sm02056g
- Shi J., Deng Q., Wan C., Zheng M., Huang F., Tang B. Fluorometric probing of the lipase level as acute pancreatitis biomarkers based on interfacially controlled aggregation-induced emission (AIE). *Chem Sci*. 2017;8(9):6188–95. DOI: 10.1039/c7sc02189e
- Saluja A., Dudeja V., Dawra R., Sah R.P. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1979–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268
- Guan S., Yue J., Sun W., Xu W., Liang C., Xu S. Ultrasensitive detection of trypsin in serum via nanochannel device. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(20):4939–45. DOI: 10.1007/s00216-021-03491-5
- Garg R., Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357
- Di Tocco A., Robledo S.N., Osuna Y., Sandoval-Cortez J., Granero A.M., Vettorazzi N.R., et al. Development of an electrochemical biosensor for the determination of triglycerides in serum samples based on a lipase/magnite-chitosan/copper oxide nanoparticles/multiwalled carbon nanotubes/pectin composite. *Talanta*. 2018;190:30–7. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.07.028
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- Zhang H.-W., Wang L.-Q., Xiang Q.-F., Zhong Q., Chen L.-M., Xu C.-X., et al. Specific lipase-responsive polymer-coated gadolinium nanoparticles for MR imaging of early acute pancreatitis. *Biomaterials*. 2014;35(1):356–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.046
- Tian B., Liu R., Chen S., Chen L., Liu F., Jia G., et al. Mannose-coated gadolinium liposomes for improved mag-

- netic resonance imaging in acute pancreatitis. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1127–41. DOI: 10.2147/ijn.s123290
32. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 33. Fistic E., Poropat G., Bilic-Zulle L., Licul V., Milic S., Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:282645. DOI: 10.1155/2013/282645
 34. Pérez S., Pereda J., Sabater L., Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol*. 2015;5:1–14. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.014
 35. Khurana A., Anchi P., Allawadhi P., Kumar V., Sayed N., Packirisamy G., et al. Superoxide dismutase mimetic nanoceria restrains cerulein induced acute pancreatitis. *Nanomedicine (Lond)*. 2019;14(14):1805–25. DOI: 10.2217/nnm-2018-0318
 36. Kim D.E., Lee Y., Kim M., Lee S., Jon S., Lee S.-H. Bilirubin nanoparticles ameliorate allergic lung inflammation in a mouse model of asthma. *Biomaterials*. 2017;140:37–44. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.014
 37. Yao Q., Jiang X., Kou L., Samuriwo A.T., Xu H.-L., Zhao Y.-Z. Pharmacological actions and therapeutic potentials of bilirubin in islet transplantation for the treatment of diabetes. *Pharmacol Res*. 2019;145:104256. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104256
 38. Kim M.J., Lee Y., Jon S., Lee D.Y. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation. *Biomaterials*. 2017;133:242–52. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.029
 39. Chen X., Ji B., Han B., Ernst S.A., Simeone D., Logsdon C.D. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology*. 2002;122(2):448–57. DOI: 10.1053/gast.2002.31060
 40. Ju S.M., Youn G.S., Cho Y.S., Choi S.Y., Park J. Celastrol ameliorates cytokine toxicity and pro-inflammatory immune responses by suppressing NF- κ B activation in RINm5F beta cells. *BMB Rep*. 2015;48(3):172–7. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.3.147
 41. Li H., Yuan Y., Zhang Y., He Q., Xu R., Ge F., et al. Celastrol inhibits IL-1 β -induced inflammation in orbital fibroblasts through the suppression of NF- κ B activation. *Mol Med Rep*. 2016;14(3):2799–806. DOI: 10.3892/mmr.2016.5570
 42. Zhou X., Cao X., Tu H., Zhang Z.-R., Deng L. Inflammation-targeted delivery of celastrol via neutrophil membrane-coated nanoparticles in the management of acute pancreatitis. *Mol Pharm*. 2019;16(3):1397–405. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01342
 43. Serda M., Szewczyk G., Krzysztowska-Kuleta O., Korzuch J., Dulski M., Musiol R., et al. Developing [60] fullerene nanomaterials for better photodynamic treatment of non-melanoma skin cancers. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6:5930–40. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00932
 44. Wang C., Xiao Y., Zhu W., Chu J., Xu J., Zhao H., et al. Photosensitizer-modified MnO $_2$ nanoparticles to enhance photodynamic treatment of abscesses and boost immune protection for treated mice. *Small*. 2020;16(28):e2000589. DOI: 10.1002/smll.202000589
 45. Chuang E.-Y., Lin K.-J., Huang T.-Y., Chen H.-L., Miao Y.-B., Lin P.-Y., et al. An intestinal 'transformers'-like nanocarrier system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *ACS Nano*. 2018;12(7):6389–97. DOI: 10.1021/acsnano.8b00470
 46. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(5):698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004
 47. Mowbray N.G., Ben-Ismael B., Hammada M., Shingler G., Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(5):456–60. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.08.007
 48. Ali J., Rafiq Q.A., Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. *Future Sci OA*. 2018;4(4):FSO290. DOI: 10.4155/foa-2017-0109
 49. Panáček A., Kvítek L., Směkalová M., Večeřová R., Kolár M., Röderová M., et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*. 2018;13(1):65–71. DOI: 10.1038/s41565-017-0013-y
 50. Su Z., Sun D., Zhang L., He M., Jiang Y., Millar B., et al. Chitosan/silver nanoparticle/graphene oxide nanocomposites with multi-drug release, antimicrobial, and photothermal conversion functions. *Materials (Basel)*. 2021;14(9):2351. DOI: 10.3390/ma14092351
 51. Xu L., Wang Y.-Y., Huang J., Chen C.-Y., Wang Z.-X., Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996–9031. DOI: 10.7150/thno.45413

Сведения об авторах

Пономарь Сергей Алексеевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Тарабрин Евгений Александрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

Information about the authors

Sergey A. Ponomar* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ponomar_s_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-152X>

Evgeniy A. Tarabrin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Zelimkhan G. Berikhanov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>

Поступила: 26.01.2023 Принята: 12.05.2023 Опубликовано: 30.10.2023
Submitted: 19.03.2023 Accepted: 29.05.2023 Published: 30.10.2023