

УДК 616.37-006.2-036.17-073-074-089.87(043.3)

Гончарова Н. М.

## ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ЗМІН РІВНЯ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ТИПИ УСКЛАДНЕНИХ ПСЕВДОКІСТ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Харківський національний медичний університет

drgoncharova@mail.ru

Проведено дослідження TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 у хворих з ускладненими псевдокістами. Отримані дані, свідчать про одну з провідних ролей TGF- $\beta$ 1 у розвитку інтра- і перилобулярного фіброзу незалежно від тригерного механізму розвитку панкреатиту та його ускладнень. Встановлено, що визначення циркулюючого TGF- $\beta$ 1 може відображати різні стадії перебігу панкреатиту та вираженість ускладнень, які розвиваються в різні терміни від моменту захворювання. IL-10, потужний TGF- $\beta$ , контролюють фазу регенерації, зменшують фіброз та атрофію, а IL-18 стимулює процеси апоптозу. Таким чином, отримані нами дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіну IL-18 і протизапального цитокіну IL-10 може формувати зв'язок між факторами ризику розвитку ускладнень у хворих на різні типи псевдокіст підшлункової залози.

**Ключові слова:** цитокіни; фактор росту ендотелію судин; псевдокіста; підшлункова залоза.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів очеревини та її ускладнень, грудної клітки і черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком», № держ. реєстрації 0113U002537.

**Вступ.** Пріоритетними напрямками сучасних досліджень у панкреатології є вивчення механізмів втрати функціонуючої тканини підшлункової залози (ПЗ) та її заміщення сполучною тканиною [1, 2, 3, 4, 6, 7]. У розвитку ушкодження ацинарних клітин ПЗ визначена роль належить складним процесам міжклітинних взаємодій, які активуються під впливом імунних та неімунних факторів. Тобто, в основі розвитку фіброзних змін ПЗ при хронічному панкреатиті (ХП), як наслідок дій динамічного каскаду цитокінів, хемокінів, факторів росту та багатьох інших факторів лежать порушення балансу між процесами синтезу та розпаду протеїнів екстрацелюлярного мат-

риксу (ЕЦМ) з його накопиченнями та деградацією.

**Мета дослідження** – вивчення змін рівнів деяких цитокінів крові у хворих на різні типи ускладнених псевдокіст (ПК) ПЗ.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведені дослідження TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 в 47 хворих у віці у середньому ( $43,58 \pm 7,38$ ) років, співвідношення чоловіки/жінки – 4:1. Критерії включення: ПК ПЗ за класифікацією А. D'Egidio та M. Schein [5]: до I типу віднесені постнекротичні ПК ПЗ, які утворилися після епізоду ГП або травми ПЗ; до II типу – постнекротичні ПК ПЗ, які утворилися внаслідок атак ГП у хворих з ХП; до III типу – ретенційні кісти, які виникли при ХП унаслідок стриктури протоків ПЗ. Критерії виключення: до дослідження не залучали пацієнтів з патологією печінки (гепатит, цироз, рак) та раком ПЗ, вторинною артеріальною гіпертензією, супутньою ендокринною, аутоімунною, онкологічною патологією, з вираженими порушеннями серцевого ритму та провідності, з гострим інфарктом міокарда чи інсультом, гострою ліво- чи правошлуночковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III ст. унаслідок кардіоміопатії, супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, алкоголізмом. Пацієнти були розподілені на три групи: перша – хворі з I типом ПК ПЗ, ускладнених нагноєнням (12) та гострою кровотечею в порожнину (2); друга – хворі з II типом ПК ПЗ (12 – нагноєння, 3 – кровотеча в порожнину ПК, 1 – розрив ПК із кровотечею в черевну порожнину); третя – III тип ПК ПЗ (17 хворих з ПК ПЗ, причиною яких був хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит, ускладнений розвитком ВПГ, МЖ, та ін. Групи були співвіднесені ( $s_2=1,234$ ,  $p > 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені нами дослідження свідчать, що TGF- $\beta$ 1, який, як відомо, є ключовим профібротичним цитокіном, був значимо підвищений у всіх групах хворих на ПК ПЗ у середньому відповідно на 584,4%, 476,5% та на 363,5% порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). При цьому, проведений однофакторний дисперсійний аналіз свідчив про наявність вірогідних відмінностей поміж груп хворих, що аналі-

зуються ( $F=226,824$ ,  $p=0,000$ ). Рівень IL-18 був вищим у I групі хворих у середньому на 86%, в II – на 24,1% і в III – на 27,2% порівняно з контролем ( $p<0,05$ ). Подібна тенденція відзначена й для IL-6 та IL-8 на тлі підвищення IL-10 відповідно в середньому в 30,2 рази (I тип ПК ПЗ), в 30,9 рази (II тип ПК ПЗ) та в 23,6 рази при III типу ПК ПЗ ( $p<0,05$ ). Можливе збільшення рівня IL-10 є компенсаторною спробою організму хворих зменшити продукцію прозапальних цитокінів, що продовжує тривати. Разом з тим, рівень цього протизапального цитокіну у хворих на III тип ПК ПЗ у середньому на 21,5% був нижчим, ніж у хворих на I тип ПК та на 27,1% ніж у хворих на II тип ПК ПЗ.

Проведений кореляційний аналіз показав, що між станом хворих та рівнями TGF- $\beta$ 1, IL-6, 8, 10 і 18 у сироватці крові були позитивні зв'язки, причому для всіх показників рівні коефіцієнта кореляції Спірмена були відповідно 0,69, 0,68, 0,57, 0,73 та 0,82 ( $p<0,001$ ). З метою оцінки аутоімунної активації ми розрахували показник співвідношення рівня IL-18/IL-10. При вивченні взаємозв'язків між показниками встановлена наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків між вмістом IL-18 і IL-10. Зростання цього інтегрального показника, на наш погляд, свідчить про переважання прозапальної активності, а зменшення, відповідно, відображає переважно протизапальну активацію. Аналіз цього показника співвідношення IL-18/IL-10 (контроль –

81,3; I тип ПК ПЗ – 5,0; II тип ПК ПЗ – 3,26; III тип ПК ПЗ – 4,4) виявив його суттєве зменшення (у середньому на 93,8%, 96% та на 94,6%,  $p<0,05$ ) у всіх хворих, незважаючи на те, що середній рівень прозапальних цитокінів у них був значно вищим відповідних показників контрольної групи.

**Висновки.** Отримані нами дані свідчать про одну з провідних ролей TGF- $\beta$ 1 у розвитку інтра- і перилобулярного фіброзу незалежно від тригерного механізму розвитку панкреатиту та його ускладнень. Однак максимальне підвищення TGF- $\beta$ 1 все ж спостерігалось в групі хворих на гострі ПК ПЗ, які утворились після 4 тижнів від початку гострого панкреатиту. Встановлено, що визначення циркулюючого TGF- $\beta$ 1 може відображати різні стадії перебігу панкреатиту та вираженість ускладнень, які розвиваються в різні терміни від моменту захворювання. IL-10, потужний TGF- $\beta$ , контролюють фазу регенерації, зменшують фіброз та атрофію, а IL-18 самостійно (FasL) або за допомогою IFN- $\gamma$  (Fas) стимулює процеси апоптозу. Таким чином, отримані нами дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіну IL-18 і протизапального цитокіну IL-10 може формувати зв'язок між факторами ризику розвитку ускладнень у хворих на різні типи ПК ПЗ.

**Перспективи подальших досліджень** – дослідження динаміки змін функціонального стану ендотелію у хворих з різними типами ускладнених ПК ПЗ.

### Література

1. Визначення активності запального процесу в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті / [Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, О. М. Татарчук та ін.] // Клінічна хірургія. – 2014. – № 7. – С. 10–13.
2. Ингибирование звездчатых клеток поджелудочной железы лизиноприлом и ловастатином для предупреждения фиброза ее культы после дистальной резекции в модели хронического алкогольного панкреатита / [М. Е. Ничитайло, Д. А. Кравченко, И. С. Шпонька и др.] // Клінічна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 65–67.
3. Кравченко Д. А. Медикаментозное ингибирование панкреатических звездчатых клеток для предупреждения фиброза культы поджелудочной железы после ее дистальной резекции в модели хронического алкогольного панкреатита в эксперименте / Д. А. Кравченко, И. С. Шпонька, И. М. Савицкая // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10 (Додаток). – С. 26–27.
4. Arias J. I. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow / J. I. Arias, M. A. Aller, J. Arias // J. Transl. Med. – 2009. – Vol. 23, № 7. – P. 19.
5. D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // Br. J. Surg. – 1991. – Vol. 78, № 8. – P. 981–984.
6. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis / [M. Z. da Costa, D. R. Guarita, S. K. Ono-Nita et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – Vol. 8. – P. 2747–2757.
7. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210.

### References

1. Shevchenko BF, Babiy OM, Tatarchuk OM, et al. Vyznachennya aktivnosti zapal'nogo protsesu v pidshlunkoviy zalozii pri khronichnomu pankreatiti. Klínichna khirurgiya. 2014;7:10–3.
2. Nychitaylo ME, Kravchenko DA, Shpon'ka IS, et al. Ingibirovaniye zvezdchatykh kletok podzheludochnoy zhelezy lizino-prilom i lovastatinom dlya preduprezhdeniya fibroza yeye kul'ti posle distal'noy rezeksii v modeli khronicheskogo alkogol'nogo pankreatita. Klínichna khirurgiya. 2013;2:65–7.
3. Kravchenko DA, Shpon'ka IS, Savitskaya IM. Medikamentoznoye ingibirovaniye pankreaticheskikh zvezdchatykh kletok dlya preduprezhdeniya fibroza kul'ti podzheludochnoy zhelezy posle yeye distal'noy rezeksii v modeli khronicheskogo alkogol'nogo pankreatita v eksperimente. Klínichna khirurgiya. 2012;10(Dodatok):26–27.
4. Arias JI, Aller MA, Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. J Transl Med. 2009;23(7):19.

5. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg*. 1991;78(8):981–4.
6. da Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita SK, et al. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:2747–57.
7. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214:199–210.

УДК 616.37-006.2-036.17-073-074-089.87(043.3)

### ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫЕ ТИПЫ ОСЛОЖНЕННЫХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гончарова Н. Н.

**Резюме.** Проведено исследование TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 у больных с осложненными псевдокистами. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли TGF- $\beta$ 1 в развитии интра- и перилобулярного фиброза не зависимо от триггерного механизма развития панкреатита и его осложнений. Установлено, что определение циркулирующего TGF- $\beta$ 1 может отображать разные стадии течения панкреатита и выраженность его осложнений, которые развиваются в разные сроки от момента заболевания. IL-10, TGF- $\beta$ 1, контролируют фазу регенерации, уменьшают фиброз и атрофию, а IL-18 стимулирует процессы апоптоза. Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу о том, что активация провоспалительного цитокина IL-18 и противовоспалительного цитокина IL-10 могут формировать связь между факторами риска развития осложнений у больных на разные типы псевдокист поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** цитокины; фактор роста эндотелия сосудов; псевдокиста; поджелудочная железа.

UDC 616.37-006.2-036.17-073-074-089.87(043.3)

### STUDY OF DYNAMICS CHANGE OF SOME LEVELS OF CYTOKINES OF BLOOD IN PATIENTS ON DIFFERENT COMPLICATED PANCREATIC PSEUDOCYSTS

Honcharova N. M.

**Abstract.** The priority areas of current research in pancreatology are to study the mechanisms of functioning loss of pancreatic tissue and its replacement by connective tissue. In damage of acinar pancreatic cells defined role belongs to the complex process of cell-cell interactions that are activated under the influence of immune and non-immune factors. So, in the development of fibrous changes of pancreas at chronic pancreatitis as a consequence of dynamic actions as cytokines, chemokines, growth factors and other factors are there damages of balance between processes of synthesis and degradation of cellular proteins extra matrix of accumulation and degradation.

It was studied of TGF- $\beta$ 1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-8 in patients with complicated pancreatic pseudocyst. TGF- $\beta$ 1 was significantly increased in all groups of patients with pseudocyst in average by 584,4%, 476,5% and 363,5% compared with the control group ( $p < 0,05$ ). The level of IL-18 was higher in the first group of patients on the average of 86% in the second group it was to 24,1% and in the third one it was 27,2% compared to control ( $p < 0,05$ ). A similar trend is noted also for IL-6 and IL-8 against the backdrop of increase of IL-10, respectively on the average of 30,2 times (I type pancreatic pseudocyst), 30,9 times (II type of pancreatic pseudocyst) and 23,6 times while type III pseudocyst contained ( $p < 0,05$ ). The possible increase in the level of IL-10 is a compensatory attempt to reduce sick body produce inflammatory cytokines, which continues lasting. However, levels of inflammatory cytokines in patients with the third type of pseudocyst (21,5%) were lower than in patients with the first type of pancreatic pseudocyst to 27,1% than in patients with the second type of pancreatic pseudocyst.

Correlation analysis showed that among patients and state levels of TGF- $\beta$ 1, IL-6, 8, 10 and 18 in serum there were positive connections, and for all levels of performance Spearman correlation coefficient there were respectively 0,69; 0,68; 0,57; 0,73 and 0,82 ( $p < 0,001$ ). Performance analysis of the ratio of IL-18 / IL-10 (control was 81,3, and the first type of pseudocysts was 5,0, the second type of pancreatic pseudocysts was 3,26; the third type of pancreatic pseudocysts contained 4,4) revealed its significant reduction (in an average of 93,8%, 96% and 94,6%,  $p < 0,05$ ) in all patients, despite the fact that the average level of proinflammatory cytokines they had a much higher performance appropriate control group.

The data indicate a leading role of TGF- $\beta$ 1 in the development of intra- and perilobularis fibrosis regardless of the trigger mechanism of pancreatitis and its complications. It was established that the determination of circulating TGF- $\beta$ 1 may reflect different stages of the course and severity of pancreatitis complications that develop in different terms from the moment the disease. IL-10, a powerful TGF- $\beta$ 1, controls the regeneration phase, reduces fibrosis and atrophy and IL-18 stimulates apoptosis.

Thus, our findings support the hypothesis that activation of proinflammatory cytokine IL-18 and anti-inflammatory cytokine IL-10 can form a link between the risk factors for complications in patients with different types of pancreatic pseudocyst.

**Keywords:** cytokines; vascular endothelial growth factor; pancreatic pseudocyst.

Стаття надійшла 31.01.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування