



Л. М. Заяць, ORCID: 0000-0003-3265-1273

О. В. Пасічник, ORCID: 0009-0005-0272-2378

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЦИТОКІНОВОЇ ВІДПОВІДІ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Вступ. Гострий панкреатит є патологічним станом, за якого локальне ушкодження підшлункової залози швидко супроводжується активацією системної імунозапальної відповіді. Визначення часової динаміки прозапальних цитокінів дає змогу оцінити ранні механізми формування запального каскаду.

Мета дослідження – вивчити динаміку вмісту прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-6 у сироватці крові щурів за умов експериментального гострого панкреатиту.

Методи дослідження. Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г. Тварин було розподілено на контрольну та дослідну групу з індукованим гострим панкреатитом. Модель відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 20 % розчину L-аргініну в сумарній дозі 5 г/кг маси тіла. Забір крові здійснювали через 1, 6, 12 та 24 год після введення L-аргініну. Вміст TNF- α , IL-1 β та IL-6 у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Статистичну обробку проводили з оцінюванням достовірності відмінностей за $p < 0,05$.

Результати й обговорення. За умов експериментального гострого панкреатиту встановлено достовірне підвищення рівнів TNF- α , IL-1 β та IL-6 у всі терміни спостереження порівняно з контролем. Концентрація TNF- α зростала в 1,41 раза через 1 год, у 3,47 раза через 6 год, у 5,69 раза через 12 год та у 8,38 раза через 24 год. Найвираженіші зміни характерні для IL-1 β , рівень якого перевищував контроль у 3,32; 19,74; 33,19 та 47,68 раза відповідно. Вміст IL-6 також достовірно підвищувався протягом усього періоду експерименту: в 1,44 раза через 1 год, у 2,46 раза через 6 год, у 3,12 раза через 12 год та у 3,97 раза через 24 год, порівняно з контролем. Це відображає ранню й таку, що прогресує, активацію системної запальної відповіді.

Висновки. Експериментальний гострий панкреатит супроводжується раннім і стійким зростанням TNF- α , IL-1 β та IL-6 у сироватці крові щурів. Найбільш виражене підвищення IL-1 β може свідчити про його особливе значення у формуванні прозапальної цитокінової відповіді на ранніх етапах гострого панкреатиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий панкреатит; прозапальні цитокіни; TNF- α , IL-1 β , IL-6.

ВСТУП. У розвитку гострого панкреатиту (далі – ГП) важливу роль відіграє не лише локальне ушкодження підшлункової залози, а й рання системна імунозапальна відповідь, що формується внаслідок активації медіаторів запалення [1; 2]. Ушкодження ацинарних клітин розглядають як один із ранніх ключових механізмів ГП; воно супроводжується активацією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, продукцією цитокінів і хемокінів та залученням імунних клітин [3]. В експериментальних моделях це проявляється посиленням продукції медіаторів запалення [3; 4]. Цитокіни забезпечують міжклітинну взаємодію та беруть участь у регуляції імунозапальних реакцій [5; 6]. Зміни їх рівнів є важливим показником активності патологічного процесу й можуть відображати особливості його перебігу [7]. За прогресування місцева реакція може набувати системного

характеру та супроводжуватися ураженням віддалених органів, зокрема легень [8; 9].

Серед медіаторів, які беруть участь у формуванні запального каскаду за наявності ГП, особливе значення мають TNF- α , IL-1 β та IL-6. TNF- α розглядають як один із ранніх учасників реакції на ушкодження панкреатичної тканини. IL-1 β підтримує розвиток запалення, тоді як IL-6 характеризує вираженість системної відповіді організму [10].

Для цитокінової відповіді за ГП важливі не тільки кількісні, а й часові характеристики. Динаміка окремих медіаторів залежить від терміну розвитку патологічного процесу [11]. Саме ранні терміни після моделювання ГП є найбільш інформативними для оцінки початкових механізмів системної відповіді.

Вивчення рівнів TNF- α , IL-1 β та IL-6 упродовж перших 24 год після моделювання експериментального ГП дає змогу оцінити характер ранньої прозапальної відповіді та її динаміку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г. Відповідно до дизайну експерименту тварин було розподілено на контрольну ($n = 10$) та дослідну групи ($n = 38$) з індукованим експериментальним гострим панкреатитом (ГП). Модель ГП відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 20 % розчину L-аргініну “Sigma” Chemical Co. (USA) у сумарній дозі 5 г/кг маси тіла з одно-годинним інтервалом між ін’єкціями [12]. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили еквівалентний об’єм ізотонічного розчину натрію хлориду.

Утримання тварин та дослідження проводили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П’ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013 р.). Усі маніпуляції проводили під загальною анестезією тіопенталом натрію в дозі 60 мг/кг маси тіла. Після завершення відповідного строку

спостереження та забору біологічного матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталу натрію відповідно до вимог біоетики.

Забір крові для біохімічного дослідження здійснювали через 1, 6, 12 та 24 год після ін’єкції L-аргініну. У сироватці крові визначали вміст прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-6 імуноферментним методом з використанням наборів “Rat ELISA Kits” (FineTest, Китай) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми “STATISTICA 10”. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критерієм Шапіро – Вілка. Дані представлені у формі середнього арифметичного та стандартної похибки середнього ($M \pm m$). Для оцінювання достовірності різниці між показниками дослідної та контрольної груп використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Для оцінювання достовірності змін показників у динаміці експерименту застосовували дисперсійний аналіз Фрідмана та коефіцієнт конкордантності Кендала (Friedman ANOVA and Kendall Coef.

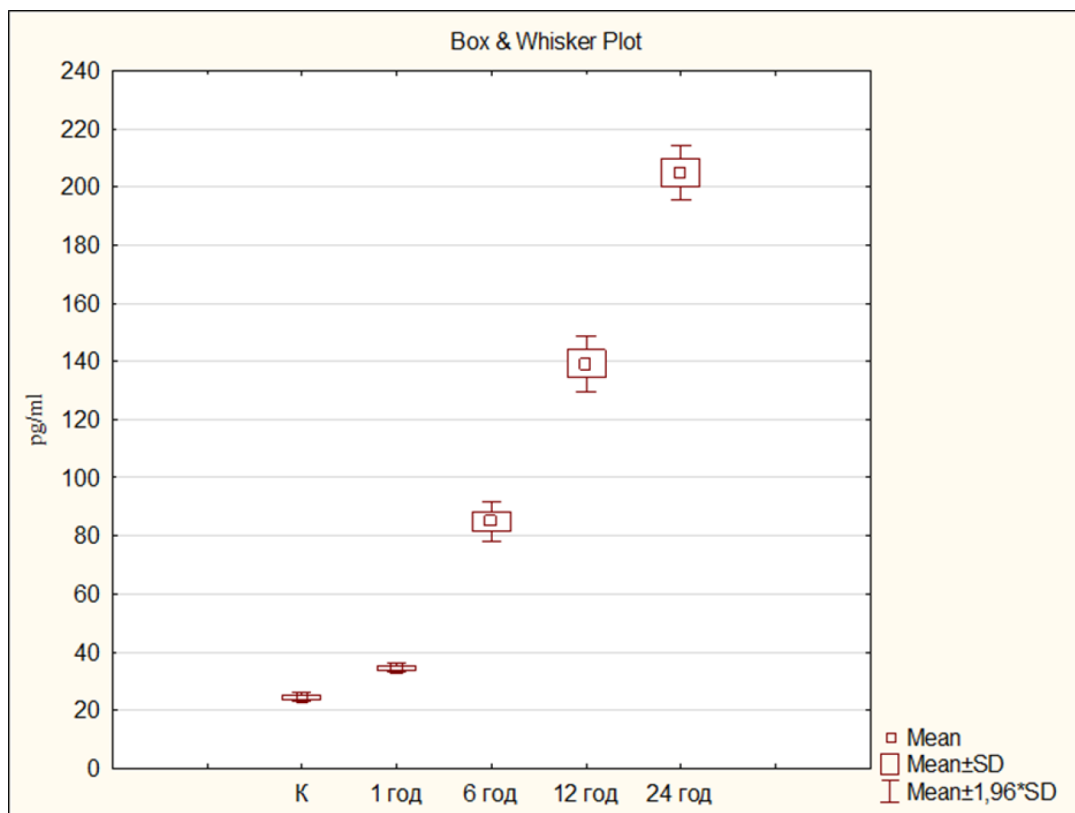


Рис. 1. Динаміка вмісту TNF- α (пг/мл) у сироватці крові білих щурів з експериментальним гострим панкреатитом

Примітка: К – контрольна група; 1 год, 6 год, 12 год, 24 год – терміни експерименту.

of Concordance). Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження показали, що у тварин з експериментальним ГП рівень TNF- α був підвищеним порівняно з контролем на всіх етапах експерименту (рис. 1).

Через 1 год після моделювання ГП концентрація TNF- α у сироватці крові перевищувала контрольний показник в 1,41 раза ($p < 0,001$). Через 6 год вона зростала у 3,47 раза, через 12 год – у 5,69 раза, а через 24 год – у 8,38 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$).

Рівень IL-1 β також достовірно підвищувався за умов експериментального ГП порівняно з показниками контрольної групи тварин на всіх етапах дослідження (рис. 2).

Через 1 год після моделювання ГП рівень IL-1 β перевищував контроль у 3,32 раза ($p < 0,001$). Надалі цей показник зростав у 19,74 раза через 6 год, у 33,19 раза через 12 год і в 47,68 раза через 24 год ($p < 0,001$).

Концентрація IL-6 у сироватці крові була достовірно вищою за контрольні значення в усі терміни спостереження (рис. 3).

Через 1 год після моделювання ГП концентрація IL-6 у сироватці крові перевищувала контрольний показник в 1,44 раза ($p < 0,001$). Через 6 год вона зростала у 2,46 раза, через 12 год – у 3,12 раза, а через 24 год – у 3,97 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$). Поступове наростання рівня IL-6 упродовж 24 год свідчить про підтримання та посилення системного прозапального каскаду в ранній період експериментального ГП.

У тварин із експериментальним ГП рівні TNF- α , IL-1 β та IL-6 підвищувалися вже через 1 год після введення L-аргініну й залишалися високими до кінця спостереження. Це свідчить про швидке формування системної імунозапальної реакції за наявності панкреатичного ушкодження та узгоджується з експериментальними даними щодо змін цитокінового профілю за ГП [10; 11]. Виявлене в нашому дослідженні одночасне зростання TNF- α , IL-1 β та IL-6 відображає ранню активацію системного прозапального каскаду. Отримані дані також узгоджуються з роботами, у яких підкреслюється участь внутрішньоклітинних механізмів ушкодження та запалення у прогресуванні ГП [13; 14]. Особливе значення має раннє і виражене

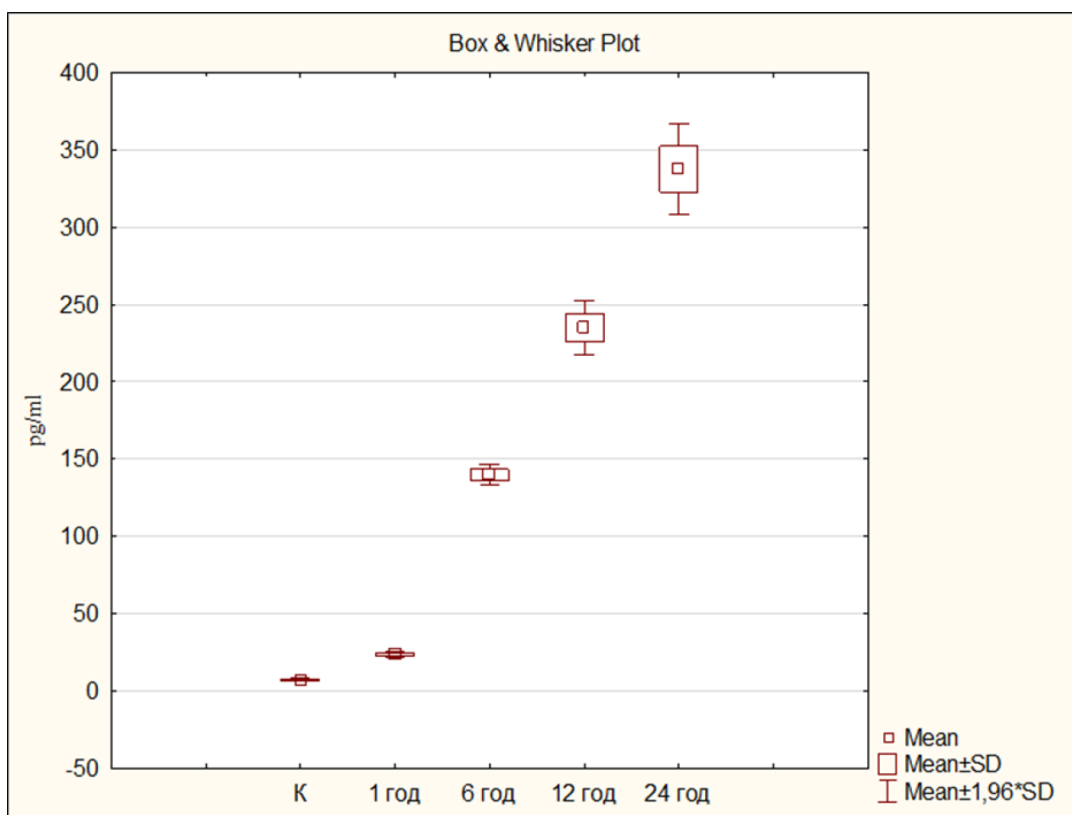


Рис. 2. Динаміка вмісту IL-1 β (пг/мл) у сироватці крові білих щурів з експериментальним гострим панкреатитом

Примітка: K – контрольна група; 1 год, 6 год, 12 год, 24 год – терміни експерименту.

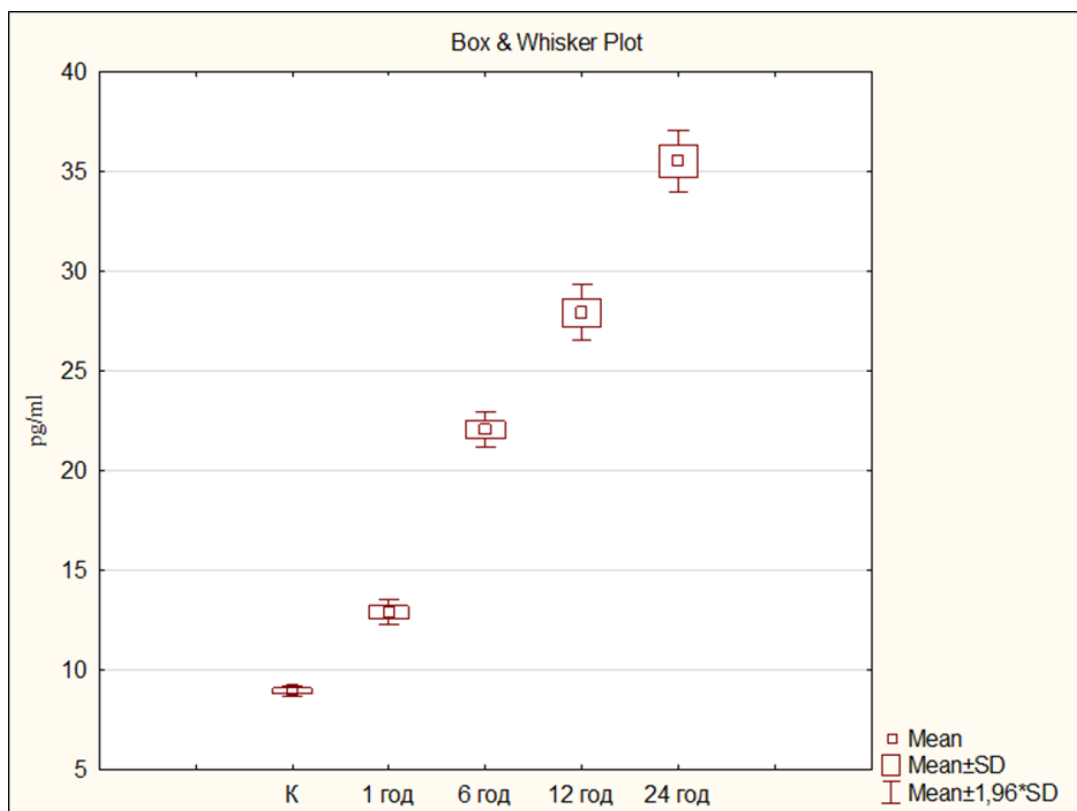


Рис. 3. Динаміка вмісту IL-6 (пг/мл) у сироватці крові білих щурів з експериментальним гострим панкреатитом

Примітка: К – контрольна група; 1 год, 6 год, 12 год, 24 год – терміни експерименту.

підвищення IL-1 β , оскільки цей цитокін розглядається як один із ключових медіаторів системної запальної відповіді та показників, асоційованих із тяжчим перебігом ГП [15], на що вказують й інші автори [16].

ВИСНОВКИ. За умов експериментального гострого панкреатиту в сироватці крові щурів встановлено достовірне зростання рівнів TNF- α , IL-1 β та IL-6, що зберігалось впродовж усього періоду дослідження і свідчить про раннє формування стійкої системної запальної реакції в разі панкреатичного ушкодження.

Найбільш вираженим було зростання рівня IL-1 β , що може вказувати на його особливе значення в розвитку прозапальної цитокінової відповіді на ранніх етапах гострого панкреатиту.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ (ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ): Дослідження виконано без зовнішнього фінансування.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ

(ПРОТОКОЛ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ): Експериментальні дослідження виконано з дотриманням міжнародних і національних вимог щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету, протокол № 149/25 від 23 січня 2025 р.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT: Л. М. Заяць – концепція та дизайн дослідження, методологія, наукове керівництво, перевірка й інтерпретація отриманих результатів, редагування рукопису. О. В. Пасічник – виконання експериментального дослідження, збір і систематизація первинних даних, статистична обробка матеріалу, аналіз літературних джерел, підготовка первинного тексту статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (DATA AVAILABILITY): Первинні дані, що підтверджують результати

цього дослідження, доступні за обґрунтованим запитом до автора для листування з урахуванням етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або

сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту "GAIDeT" (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, суто авторами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Glaubitz, J., Asgarbeik, S., Lange, R., Mazloun, H., Elsheikh, H., Weiss, F. U., & Sendler, M. (2023). Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: Strategies for therapeutic intervention. *Frontiers in Immunology*, 14, 1279539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1279539>
2. Lee, P. J., & Papachristou, G. I. (2019). New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16, 479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
3. Huang, D. Y., Li, Q., Shi, C. Y., Hou, C. Q., Miao, Y., & Shen, H. B. (2020). Dexmedetomidine attenuates inflammation and pancreatic injury in a rat model of experimental severe acute pancreatitis via cholinergic anti-inflammatory pathway. *Chinese Medical Journal*, 133, 1073–1079. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000766>
4. Eltahir, H. M., Elbadawy, H. M., Almikhlaifi, M. A., Alalawi, A. M., Aldhafiri, A. J., Alahmadi, Y. M., ... Abouzied, M. M. (2024). Sitagliptin ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis via modulating inflammatory cytokines expression and combating oxidative stress. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1389670. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1389670>
5. Berezniaikov, V. I., Korzh, O. M., & Pavlov, S. B. (2021). Cytokines as mediators of the immune system and their role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia. *World of Medicine and Biology*, 3 (77), 33–37. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-33-37> [in Ukrainian].
6. Makhovsky, V. P., Osinchuk, R. D., & Marushchak, M. I. (2015). Role of cytokines in the development of acute lung injury. *Journal of Education, Health and Sport*, 5 (1), 133–138. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14193>
7. Shapoval, S. D., Savon, I. L., Trybushnyi, O. V., Maksymova, O. O., & Sofilkanych, M. M. (2020). Cytokine status in patients with sepsis. *Zaporizhzhia Medical Journal*, 4 (121), 515–519. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208375> [in Ukrainian].
8. Liang, X. Y., Jia, T. X., & Zhang, M. (2021). Intestinal bacterial overgrowth in the early stage of severe acute pancreatitis is associated with acute respiratory distress syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 27 (15), 1643–1654. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i15.1643>
9. Zhou, Y., Zhao, L., Mei, F., Hong, Y., Xia, H., Zuo, T., ... Wang, W. (2018). Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Molecular Medicine Reports*, 17, 6576–6584. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8672>
10. Kinacı, E., Sevinc, M. M., Demir, A., Erdogan, E., Ahlatci, F. A., & Idiz, U. O. (2024). Changes in cytokines and chemokines in an acute pancreatitis model. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 30 (4), 229–235. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2024.18049>
11. Zhou, R., Bu, W., Fan, Y., Du, Z., Zhang, J., Zhang, S., ... Li, J. (2023). Dynamic changes in serum cytokine profile in rats with severe acute pancreatitis. *Medicina*, 59 (2), 321. <https://doi.org/10.3390/medicina59020321>
12. Mizunuma, T., Kawamura, S., & Kishino, Y. (1984). Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *The Journal of Nutrition*, 114 (3), 467–471. <https://doi.org/10.1093/jn/114.3.467>
13. Xu, H., Yue, H., Ge, H., & Wang, F. (2024). Vitamin B6 ameliorates acute pancreatitis by suppressing the caspase3 signaling pathway. *BMC Gastroenterology*, 24, 151. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03248-1>
14. Yao, J., Lan, B., Ma, C., Liu, Y., Wu, X., Feng, K., ... Wen, Q. (2023). RNA-sequencing approach for exploring the protective mechanisms of dexmedetomidine on pancreatic injury in severe acute pancreatitis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1189486. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189486>
15. Malheiro, F., Angelo-Dias, M., Lopes, T., Gregório Martins, C., & Borrego, L.M. (2024). Cytokine dynamics in acute pancreatitis: The quest for biomarkers from acute disease to disease resolution. *Journal of Clinical Medicine*, 13 (8), 2287. <https://doi.org/10.3390/jcm13082287>
16. Kan, M. H., Yang, T., Fu, H. Q., Fan, L., Wu, Y., Terrando, N., & Wang, T.-L. (2016). Pyrrolidine dithiocarbamate prevents neuroinflammation and cognitive dysfunction after endotoxemia in rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, Article 175. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00175>

Адреса для листування: opasichnyk@ifnmu.edu.ua

DYNAMICS OF THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE RESPONSE IN RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Summary

Introduction. Acute pancreatitis is accompanied not only by local pancreatic injury but also by early activation of the systemic immune-inflammatory response. Assessment of the temporal dynamics of pro-inflammatory cytokines may clarify the initial mechanisms of the inflammatory cascade and the development of systemic inflammation.

The aim of the study – to investigate changes in serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in rats with experimental acute pancreatitis.

Research Methods. The study was performed on male Wistar rats weighing 180–220 g. Animals were divided into a control group ($n = 10$) and an experimental group ($n = 38$) with induced acute pancreatitis. The model was reproduced by intraperitoneal administration of a 20 % L-arginine solution at a total dose of 5 g/kg body weight, with a one-hour interval between injections. Blood sampling was carried out 1, 6, 12 and 24 h after L-arginine administration. Serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed with significance accepted at $p < 0,05$.

Results and Discussion. Experimental acute pancreatitis was associated with a significant increase in TNF- α , IL-1 β and IL-6 at all observation time points compared with control values. TNF- α exceeded the control level by 1,41 times after 1 h, 3,47 times after 6 h, 5,69 times after 12 h and 8,38 times after 24 h. The most pronounced changes were observed for IL-1 β , whose level increased by 3,32, 19,74, 33,19 and 47,68 times, respectively. IL-6 also increased significantly throughout the experiment, exceeding the control level by 1,44 times after 1 h, 2,46 times after 6 h, 3,12 times after 12 h and 3,97 times after 24 h. This pattern suggests progressive intensification of the pro-inflammatory cascade during the first day after pancreatic damage.

Conclusions. Experimental acute pancreatitis is accompanied by an early and persistent increase in TNF- α , IL-1 β and IL-6 in rat serum. The predominant rise in IL-1 β may indicate its particular role in the development of the pro-inflammatory cytokine response at the early stages of acute pancreatitis.

KEY WORDS: acute pancreatitis; pro-inflammatory cytokines; TNF- α , IL-1 β , IL-6.

Дата першого надходження статті до видання: 24.07.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 13.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026