

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ КЛУБОВОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ПОСТРЕЗЕКЦІЙНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вступ. Пострезекційна портальна гіпертензія може виникати при резекціях великих об'ємів печінки і призводити до тяжких ускладнень: кровотеч із варикозно розширених вен шлунка, стравоходу, прямої кишки, асцити, спленомегалії, вторинного гіперспленізму, паренхіматозної жовтяниці, портосистемної енцефалопатії, печінкової недостатності. При портальній гіпертензії спостерігають виражені порушення гемодинаміки в системі печінкової ворітної вени та структурні зміни клубової кишки, особливості морфогенезу яких та їх зв'язки із цитокіновим статусом організму досліджено недостатньо.

Мета дослідження – вивчити особливості порушень цитокінового профілю при пошкодженні клубової кишки за умов пострезекційної портальної гіпертензії.

Методи дослідження. В експерименті використано 45 білих щурів-самців, яких поділили на 3 групи: 1-ша (контрольна) нараховувала 15 інтактних тварин; 2-га – 15 щурів, у яких було видалено ліву бокову частку (31,5 % паренхіми печінки); 3-тя – 15 тварин після резекції лівої та правої бокових часток (58,1 % паренхіми печінки). Евтаназію піддослідних тварин здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. Вирізани з клубової кишки шматочки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації заливали у парафінові блоки. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом, толуїдиновим синім. Гістостереометрично на мікропрепаратах визначали ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах, ендотеліоцитах, відносні об'єми пошкоджених епітеліоцитів, ендотеліоцитів, міоцитів, клітинну щільність інфільтрату на 1 мм² слизової оболонки клубової кишки. Імуноферментним методом у сироватці крові піддослідних тварин визначали концентрацію фактора некрозу пухлин α (TNF α), інтерлейкіни 2 (IL2), 6 (IL6), 10 (IL10). Кількісні величини обробляли статистично.

Результати й обговорення. Під час усестороннього аналізу концентрації цитокінів у сироватці крові тварин встановлено, що через місяць після резекції 31,5 % паренхіми печінки вони змінювалися незначно. З'ясовано, що при видаленні 58,1 % паренхіми печінки виникала пострезекційна портальна гіпертензія. Концентрація IL2 у сироватці крові щурів за даних експериментальних умов з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) перевищувала аналогічний контрольний показник на 26,5 %, IL6 – в 1,95 раза, а IL10 – на 36,7 %. Необхідно зазначити, що рівень TNF α за досліджуваних експериментальних умов збільшився всього на 12,2 % ($p < 0,001$). У клубовій кишці виявлено виражені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах та ендотеліоцитах, що свідчило про порушення структурного клітинного гомеостазу, а статистично достовірне ($p < 0,001$) зростання відносних об'ємів пошкоджених досліджуваних клітин підтверджувало істотне пошкодження клубової кишки. Щільність клітинного інфільтрату за даних експериментальних умов з високою статистичною достовірною різницею ($p < 0,001$) збільшилась на 24,7 %, вказуючи на наявність запального процесу.

Висновки. Резекція 58,1 % паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, пошкодження клубової кишки та вираженого дисбалансу цитокінів IL2, IL6, IL10, TNF α в сироватці крові. Ступінь порушень цитокінового профілю при пострезекційній портальній гіпертензії корелює з вираженням змін структурного клітинного гомеостазу, відносними об'ємами пошкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів, щільністю клітинної інфільтрації в досліджуваному органі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитокіни; пострезекційна портальна гіпертензія; клубова кишка.

ВСТУП. Відомо, що пострезекційна портальна гіпертензія може виникати при резекціях великих об'ємів печінки і призводити до тяжких ускладнень: кровотеч із варикозно розширених вен шлунка, стравоходу, прямої кишки, асцити, спленомегалії, вторинного гіперспленізму, па-

ренхіматозної жовтяниці, портосистемної енцефалопатії, печінкової недостатності [1–3]. При портальній гіпертензії спостерігають виражені порушення гемодинаміки в системі печінкової ворітної вени, які призводять до структурно-функціональних змін у органах басейну ворітної вени. Венозний дренаж клубової кишки

© А. Г. Шульгай, Л. В. Татарчук, М. С. Гнатюк, 2018.

здійснюється через ворітну печінкову вену, і даний орган зазнає структурних змін при пострезекційній портальній гіпертензії. Структурні зміни клубової кишки при цьому та їх зв'язки із цитокіновим статусом організму досліджено недовідомо.

Мета дослідження – вивчити особливості порушень цитокінового профілю при пошкодженні клубової кишки за умов пострезекційної портальної гіпертензії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В експерименті використано 45 білих статевозрілих лабораторних щурів-самців, яких поділили на 3 групи: 1-ша (контрольна) нараховувала 15 інтактних тварин; 2-га – 15 щурів, у яких було видалено ліву бокову частку (31,5 % паренхіми печінки); 3-тя – 15 тварин після резекції лівої та правої бокових часток (58,1 % паренхіми печінки) [4]. Щури перебували в умовах віварію на звичайному раціоні. За тваринами постійно наглядали. Їх регулярно зважували, спостерігали за активністю, апетитом, шерстяним покривом. Хворих щурів для експериментальних досліджень не використовували. Евтаназію піддослідних тварин здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу через місяць від початку експерименту. Імуноферментним методом у сироватці крові щурів визначали концентрацію фактора некрозу пухлин α (TNF α), інтерлейкіни 2 (IL2), 6 (IL6), 10 (IL10), використовуючи набори реагентів фірми “Вектор-Бест” [5, 6]. Вирізані з клубової кишки шматочки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації заливали у парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм після депарафінізації фарбували гематоксилін-еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом, толуїдиновим синім [7]. Гістостереометрично на мікропрепаратах визначали ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах (ЯЦВеп), ендотеліоцитах (ЯЦВен), відносні об'єми пошкоджених епітеліоцитів (ВОПеп), ендотеліоцитів (ВОПен), міоцитів (ВОПм), клітинну щільність інфільтрату на 1 мм² слизової оболонки клубової кишки (ЩІ) [8]. Морфометрію вказаних структур проводили за до-

помогою світлового мікроскопа “Olimpus BX-2” із цифровою відеокамерою і пакетом прикладних програм “Відео Тест 5,0” та “Відео розмір 5,0”. Кількісні величини обробляли статистично. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Різницю між порівнюваними величинами визначали за критеріями Манна–Уїтні та Стьюдента [9]. Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), а також Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (від 21.02.2006) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані, отримані в результаті проведеного дослідження, наведено у таблиці 1. Під час усестороннього аналізу представлених даних встановлено, що через місяць після резекції 31,5 % паренхіми печінки вони змінювалися незначно.

Так, через місяць після резекції 31,5 % паренхіми печінки концентрація IL2 у сироватці крові піддослідних тварин дорівнювала (10,68±0,12) пг·мл⁻¹. Даний показник статистично достовірно (p<0,05) відрізнявся від аналогічного контрольного (10,20±0,15) пг·мл⁻¹ і перевищував його на 4,7 %. За цих умов експерименту майже аналогічно змінювався вміст IL6 у сироватці крові. Він перевищував такий же показник контролю на 4,9 % (p<0,05). Рівень TNF α при цьому зменшився на 5,1 %, а концентрація IL10 у сироватці крові збільшилася на 3,7 % порівняно з контрольними показниками.

Необхідно вказати, що через місяць після видалення 58,1 % паренхіми печінки ворітна печінкова вена розширена, брижові вени звивисті, повнокровні, нерівномірного діаметра, переважно розширені. У клубовій кишці виявлено виражені судинні розлади, які характеризувалися повнокров'ям венозних судин, набряком

Таблиця 1 – Вміст цитокінів у сироватці крові експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група тварин		
	1-ша	2-га	3-тя
IL2, пг·мл ⁻¹	10,20±0,15	10,68±0,12*	12,90±0,18***
IL6, пг·мл ⁻¹	20,16±0,27	21,15±0,33*	39,40±0,45***
TNF α , пг·мл ⁻¹	70,6±1,2	67,0±1,5	79,2±0,6***
IL10, пг·мл ⁻¹	72,1±1,2	74,8±1,5	98,60±1,05***

Примітка. * – p<0,05; *** – p<0,001 порівняно з 1-ю групою спостережень.

строми, розволокненням та дезорганізацією структур. У венозній ланці гемомікроциркуляторного русла спостерігали розширення мікросудин, повнокров'я, стази, тромбози, осередки діapedезних крововиливів. Описані вище зміни у венозному руслі ворітної печінкової вени та клубової кишки підтверджують наявність пострезекційної портальної гіпертензії, до якої призвело видалення 58,1 % паренхіми печінки [3, 4].

Концентрація IL2 у сироватці крові щурів за даних експериментальних умов з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) перевищувала аналогічний контрольний показник на 26,5 %, IL6 – в 1,95 раза, а IL10 – на 36,7 %. Необхідно зазначити, що рівень TNF α за досліджуваних експериментальних умов збільшився всього на 12,2 % ($p < 0,001$). Нерівномірне, диспропорційне зростання цитокінів свідчило про дисбаланс цитокінового профілю організму при змодельованій патології.

Гістологічно у стінці клубової кишки виявлено виражені судинні розлади, набряк строми, вогнища дистрофічно і непробіотично змінених епітеліоцитів та ендотеліоцитів, стромальних структур, локальні клітинні інфільтрати, склеротичні процеси, проліферацію ендотеліоцитів. Останнє свідчило про наявність гіпоксії. Спостерігали також набряк ендотеліоцитів, просякання їх мембрани білками плазми, дистрофію і некроз цих клітин, осередки їх десквамації. У деяких судинах виявлено вогнища фібриноїдного набухання та некрозу, що вказувало на їх виражене пошкодження.

Пошкодження структур клубової кишки через місяць після резекції різних об'ємів печінки підтверджували отримані гістостереометричні параметри (табл. 2). Найбільш виражені морфологічні зміни в досліджуваному органі виявлено через місяць після видалення 58,1 % паренхіми печінки. Значні зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах та ендотеліоцитах при цьому свідчили про порушення структурного клітинного гомеостазу [11], а статистично достовірне ($p < 0,001$) зростання відносних об'ємів пошкоджених досліджуваних клітин підтверджувало істотне пошкодження клубової кишки.

Щільність клітинного інфільтрату за даних експериментальних умов з високою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$) збільшилась на 24,7 %, вказуючи на наявність запального процесу. Встановлено, що вираження дисбалансу між досліджуваними цитокінами залежало від ступенів порушень структурного клітинного гомеостазу і зростання відносних об'ємів пошкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів.

Враховуючи результати дослідження, можемо вважати, що пошкодження клубової кишки при пострезекційній портальній гіпертензії спричиняє надмірне утворення та викид у системний кровотік прозапальних цитокінів (IL2, IL6, IL10), що є ознакою розвитку системної відповіді організму на запальні процеси. Найменше зростання концентрацій TNF α α й IL2 при пострезекційній портальній гіпертензії підтверджує існуючу думку, що TNF α α є цитокіном "першої хвилі", який синтезується у відповідь на антигенну стимуляцію та індукує біосинтез центрального регуляторного IL2, і їх продукування при тривалому патологічному процесі може знижуватися. Виражене порушення співвідношень між концентраціями досліджуваних цитокінів свідчить про напруженість і нестабільність цитокінового профілю при пошкодженні клубової кишки за умов пострезекційної портальної гіпертензії. Тривале виражене нестабільне напруження протизапальних резервів при цьому може призводити до виснаження макрофагально-моноцитарної системи, зриву та поломки адаптаційно-компенсаторних процесів [5, 6] у пошкоджених органах і системах.

ВИСНОВКИ. Резекція 58,1 % паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії, пошкодження клубової кишки та вираженого дисбалансу цитокінів IL2, IL6, IL10, TNF α в сироватці крові. Ступінь порушень цитокінового профілю при пострезекційній портальній гіпертензії корелює з вираженням змін структурного клітинного гомеостазу, відносними об'ємами пошкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів, щільністю клітинної інфільтрації в досліджуваному органі.

Таблиця 2 – Гістостереометричні показники клубової кишки експериментальних тварин (M \pm m)

Показник	Група тварин		
	1-ша	2-га	3-тя
ЯЦВЕп	0,091 \pm 0,002	0,094 \pm 0,003	0,126 \pm 0,003***
ЯЦВЕн	0,278 \pm 0,003	0,384 \pm 0,004	0,316 \pm 0,003***
ВОПЕп, %	2,30 \pm 0,03	6,20 \pm 0,06***	64,50 \pm 0,72***
ВОПЕн, %	2,15 \pm 0,03	4,90 \pm 0,05***	50,30 \pm 0,51***
ВОПМ, %	1,90 \pm 0,02	3,20 \pm 0,12*	24,30 \pm 0,36***
ЩІ	12330,0 \pm 123,6	12680,5 \pm 246,3	15370,8 \pm 193,5***

Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ порівняно з показниками 1-ї групи.

Перспективи подальших досліджень. Всебічне вивчення порушень цитокинового профілю за умов пострезекційної портальної гіпер-

тензії дозволить суттєво розширити діагностику, корекцію та профілактику досліджуваної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вишне夫斯基 В. А. Сегментарные резекции, отдаленные результаты при злокачественных опухолях печени / В. А. Вишне夫斯基, М. Г. Ефанов, И. В. Казаков // Укр. журн. хірургії. – 2012. – № 1 (16). – С. 5–15.
2. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения / В. Д. Федоров, В. А. Вишне夫斯基, Н. А. Назаренко [и др.] // Бюлл. сибир. медицины. – 2007. – № 4. – С. 16–24.
3. Nanashima A. A modified grading system for post-hepatectomy metastatic liver cancer originating from colorectal carcinoma / A. Nanashima, Y. Sumida, T. Abo // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – No. 98. – P. 363–370.
4. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання структур дванадцятипалої кишки при резекції різних об'ємів печінки / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія "Медицина". – 2016. – Вип. 1 (53). – С. 92–95.
5. Борис Р. М. Порушення цитокинового профілю у динаміці експериментальної краніо-скелетної травми та його корекція фетальними нервовими клітина-

- ми / Р. М. Борис // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 2 (32). – С. 32–36.
6. Лаповець Н. Є. Рівень прозапальних цитокинів в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз / Н. Є. Лаповець // Вісн. Укр. мед. стомат. акад. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – 9, вип. 4 (28), ч. 1. – С. 132–135.
7. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Дорошевич. – М. : Медицина, 2007. – 448 с.
8. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 410 с.
10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
11. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1998. – 230 с.

REFERENCES

1. Vishnevskiy, V.A., Yefanov, M.G. & Kazakov, I.V. (2012). Segmentarnyye rezeksyyi, ot dalennyye rezultaty pri zlokachestvennykh opukholyakh pecheni [Segmentar resections, long-term results in malignant liver tumors]. *Ukr. Zhurnal Khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, 1, (16), 5-15 [in Russian].
2. Fedorov, V.D., Vishnevskiy, V.A. & Nazarenko, N.A. (2007). Osnovnyye oslozhneniya obshyrnykh rezeksyy pecheni i puti ikh preduprezhdeniya [The main complications of extensive liver resections and ways to prevent them]. *Byull. Sibirskoy mieditsyny – Journal of Siberian Medicine*, 4, 16-24 [in Russian].
3. Nanashima, A., Sumida, Y., & Abo, T. (2008). A modified grading system for post-hepatectomy metastatic liver cancer originating from colorectal carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 98, 363-370.
4. Hnatiuk, M.S., Tatarchuk, L.V., & Yasinovskiy, O.B. (2016). Morfometrychna otsinka osoblyvostei remodelivuvania struktur dvanadtsiatypaloi kyshky pry reseksii riznykh obiemyv pechinky [Morphometric evaluation of the features of remodeling of duodenal structures during resection of different volumes of the liver]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya "Medytsyna" – Scientific Journal of Uzhhorod University. Series "Medicine"*, 1 (49), 3-5 [in Ukrainian].
5. Borys, R.M. (2013). Porushennia tsytokinovoho profilu u dynamitsi eksperymentalnoi kranio-skeletnoi travmy ta yoho korektsiia fetalnymy nervovymy klitynamy [The violations of cytokine profile in the dynamics of experimental cranio-skeletal injury and its correction by

- fetal nerve cells]. *Aktualnye problemy transportnoy meditsyny – Actual Problems of Transport Medicine*, 2 (32), 32-36 [in Ukrainian].
6. Lapovets, N.Ye. (2009). Riven prozapalnykh tsytokiniv v syrovatsi krovi khvorykh na abdominalnyi tuberkulioz [Level of proinflammatory cytokines in serum of patients with abdominal tuberculosis]. *Visnyk Ukrainскоi medychnoi stomatolohichnoi akademii. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. Actual Problems of Modern Medicine*, 9, 4 (28), 1, 132-135 [in Ukrainian].
7. Sorochinnikov, A.G., & Dorosevich, A.Ye. (2007). *Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika [Histological and microscopic equipments]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
8. Avtadnilov, G.G. (2002). *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Basis of quantitative pathological anatomy]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
9. Lapach, S.N., Gubenko, A.V. & Babich, P.N. (2001). *Statistichieskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh Excell [Statistical methods in medicobiological investigations Excell]*. Kyiv: Morion [in Russian].
10. (2003). Zahalni etychni pryntsyepy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 8, 1, 142-145 [in Ukrainian].
11. Sarkisov, D.S. (1998). *Strukturnye osnovy adaptatsyi i kompensatsyi narushennykh funktsiy [Structural basis adaptation and compensation damage function]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

Вступление. Пострезекционная портальная гипертензия может возникать при резекциях больших объемов печени и приводит к тяжелым осложнениям: кровотечениям из варикозно расширенных вен желудка, пищевода, прямой кишки, асциты, спленомегалии, вторичному гиперспленизму, паренхиматозной желтухе, портосистемной энцефалопатии, печеночной недостаточности. При портальной гипертензии наблюдают выраженные нарушения гемодинамики в системе печеночной воротной вены и структурные изменения подвздошной кишки, особенности морфогенеза которых и их связи с цитокиновым статусом организма исследованы недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности нарушений цитокинового профиля при повреждении подвздошной кишки в условиях пострезекционной портальной гипертензии.

Методы исследования. В эксперименте использовано 45 белых крыс-самцов, которых разделили на 3 группы: 1-я (контрольная) насчитывала 15 интактных животных; 2-я – 15 крыс, у которых была удалена левая боковая доля (31,5 % паренхимы печени); 3-я – 15 животных после резекции левой и правой боковых долей (58,1 % паренхимы печени). Эвтаназию подопытных животных осуществляли путем кровопускания в условиях тиопенталового наркоза через месяц после начала эксперимента. Вырезанные с подвздошной кишки кусочки фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина и после соответствующего проведения через этиловые спирты возрастающей концентрации заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по ван-Гизон, Маллори, Вейгерту, толуидиновым синим. Гистостереометрически на микропрепаратах определяли ядерно-цитоплазматические отношения в эпителиоцитах, эндотелиоцитах, относительные объемы поврежденных эпителиоцитов, эндотелиоцитов, миоцитов, клеточную плотность инфильтрата на 1 мм² слизистой оболочки подвздошной кишки. Иммуноферментным методом в сыворотке крови подопытных животных определяли концентрацию фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкины 2 (IL2), 6 (IL6), 10 (IL10). Количественные величины обрабатывали статистически.

Результаты и обсуждение. Во время всестороннего анализа концентрации цитокинов в сыворотке крови животных установлено, что через месяц после резекции 31,5 % паренхимы печени они менялись незначительно. Выяснено, что при удалении 58,1 % паренхимы печени возникла пострезекционная портальная гипертензия. Концентрация IL2 в сыворотке крови крыс в данных экспериментальных условиях с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) превышала аналогичный контрольный показатель на 26,5 %, IL6 – в 1,95 раза, а IL10 – на 36,7 %. Необходимо отметить, что уровень TNF α в исследуемых экспериментальных условиях увеличился всего на 12,2 % ($p < 0,001$). В подвздошной кишке обнаружены выраженные изменения ядерно-цитоплазматических отношений в эпителиоцитах и эндотелиоцитах, что свидетельствовало о нарушении структурного клеточного гомеостаза, а статистически достоверный ($p < 0,001$) рост относительных объемов поврежденных исследуемых клеток подтверждал существенное повреждение подвздошной кишки. Плотность клеточного инфильтрата в данных экспериментальных условиях с высоким статистически достоверным различием ($p < 0,001$) увеличилась на 24,7 %, указывая на наличие воспалительного процесса.

Выводы. Резекция 58,1 % паренхимы печени приводит к пострезекционной портальной гипертензии, повреждению подвздошной кишки и выраженному дисбалансу цитокинов IL2, IL6, IL10, TNF α в сыворотке крови. Степень нарушений цитокинового профиля при пострезекционной портальной гипертензии коррелирует с выраженностью изменений структурного клеточного гомеостаза, относительными объемами поврежденных эпителиоцитов и эндотелиоцитов, плотностью клеточной инфильтрации в исследуемом органе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины; пострезекционная портальная гипертензия; подвздошная кишка.

FEATURES OF THE VIOLATIONS OF CYTOKINE PROFILE AT ILEUM DAMAGE IN CONDITIONS OF POSTRESECTION PORTAL HYPERTENSION

Summary

Introduction. It is known that postresection portal hypertension can occur at resection of large volumes of the liver and leads to severe complications: hemorrhages from varicose veins of the stomach, esophagus, rectum, ascites, splenomegaly, secondary hypersplenism, parenchymal jaundice, portal-systemic encephalopathy, liver failure. At portal hypertension there are marked violations of hemodynamics in the system of the hepatic portal vein and structural changes of the ileum, the peculiarities of morphogenesis of which and their links with the cytokine status of the organism are insufficiently studied.

The aim of the study – to learn the features of violations of the cytokine profile at ileum damage in conditions of postresection portal hypertension.

Research Methods. The studies were performed on 45 white male rats, which were divided into 3 groups. The first group (control) included 15 intact animals, 2nd – 15 rats, which eliminated 31.5 % of liver parenchyma, 3rd – 15 animals after resection of 58.1 % of liver parenchyma. One month after the beginning of the experiment euthanasia of rats was performed by bloodletting under conditions of thiopental anesthesia. The sections of the ileum were fixed in a 10 % neutral formalin solution, and after passing through the ethyl alcohol of increasing concentration, were placed in paraffin. Histologic sections were stained with hematoxylin-eosin, according to van Gizon, Mallory, Weigert, toluidine blue. Nuclear-cytoplasmic ratios in epitheliocytes, endothelial cells, relative volumes of damaged epithelial cells, endothelial cells, smooth myocytes, and cell density of infiltrates on 1 mm² of the ileum mucosa were gustometrically determined. In the blood serum of experimental animals, the concentration of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin 2 (IL-2), 6 (IL6), 10 (IL10) immunofluorescent methods were determined. Quantitative values were processed statistically.

Results and Discussion. All-round analysis of cytokine concentrations in serum of animals showed that they changed slightly in a month after resection of 31.5 % of liver parenchyma. It was established that at removal of 58.1 % of liver parenchyma there was postresection portal hypertension. Concentration of IL-2 in serum of rats in these experimental conditions with a high degree of reliability ($p < 0.001$) exceeded the similar control index by 26.5 %, IL-6 by 1.95 times, and IL-10 by 36.7 %. It should be noted that the level of TNF- α under study experimental conditions increased by only 12.2 % ($p < 0.001$). Significant changes in nuclear cytoplasmic ratios in epithelial cells and endothelial cells were revealed in the ileum, indicating a violation of structural cellular homeostasis, and a statistically significant ($p < 0.001$) increase in relative volumes of damaged investigated cells indicated a significant damage to the ileum. Cellular infiltration in these experimental conditions with a high statistically significant difference ($p < 0.001$) increased by 24.7 %, indicating the presence of inflammatory process.

Conclusions. Resection of 58.1 % of liver parenchyma leads to postresection portal hypertension, ileum injuries and marked imbalance of IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α cytokines in serum. The degree of cytokine profile disturbances in postresection portal hypertension correlates with the severity of changes structural cellular homeostasis, relative volumes of damaged epithelial cells and endothelial cells, cell infiltration density in the investigated organ.

KEY WORDS: cytokines; postresection portal hypertension; ileum.

Отримано 26.04.18

Адреса для листування: М. С. Гнатюк, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: hnatiuk@tdmu.edu.ua.