

Pavlov S. B., Pavlova G. B., Veligotsky A. N., Zukow W. Features cytokine profile in patients with pathological processes in obstructivnymi pancreatoduodenal area in terms of reactions of functional system for damage connective tissue = Особенности цитокинового профиля у больных с obstructivnymi патологическими процессами в панкреатодуоденальной зоне с точки зрения реакции функциональной системы соединительной ткани на повреждение. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(7):610-629. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.60045>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3744>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.07.2016. Revised 25.07.2016. Accepted: 28.07.2016.

FEATURES CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL PROCESSES IN OBSTUKTIVNYMI PANCREATODUODENAL AREA IN TERMS OF REACTIONS OF FUNCTIONAL SYSTEM FOR DAMAGE CONNECTIVE TISSUE

S. B. Pavlov, G. B. Pavlova, A. N. Veligotsky, W. Zukow

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Харьковская медицинская академия последиplomного образования

WKFZIT, UKW, Bydgoszcz, Poland

Summary

Introduction. Reducing the risk of postoperative complications - one of the most pressing problems in surgical practice. Any operation is accompanied by local and systemic response to surgical trauma. In the implementation of this response one of the key parts of a functional state of connective tissue (CT) and its response to the damage. Among surgical diseases occupy a prominent position obstructive pathological processes pancreatoduodenal zone (PDZ), characterized by a large number of complications.

The goal was to increase the effectiveness of the prevention of complications in patients with obstruction of PDZ, which require prompt intervention, by taking into account FSCT state by determining cytokine markers.

Materials and Methods: The study involved 133 patients with obstructive diseases PDZ. All patients were divided into three groups depending on the presence and severity of postoperative complications. 1 group with no or minimum weight of the complications included 66 (49.6%) patients, 2 group with complications of average weight - 52 (39.1%) patients, group 3 with severe systemic complications or death - 15 (11,3%) patients. Determines the content of serum cytokines: (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8, TNF α ; antibodies to prostate tissue by enzyme immunoassay, antibodies against atypical forms of collagen (ATAFK (IgG)).

The study established that indicators of IL-1 β in all the groups before surgery were elevated relative to the norm, most pronounced in patients 2 groups. There was a significant difference of preoperative baseline parameters between the groups ($p < 0.05$). Patients 1 and 2 groups dramatically increased the concentration of IL-2 as compared to healthy people. In this case, the maximum value of IL-2 was observed in Group 2. In Group 3 patients, on the contrary, the level of the proinflammatory cytokine IL-2 - 17.4%. The content of IL-4 reduced in all groups of patients compared with healthy individuals, patients in group 1 had its peak concentration. Levels of IL-6, IL-8 and TNF- α were increased in all groups relative to normal values, the most pronounced in Group 3 patients. The fact of the appearance in the blood of

patients with antibodies to atypical forms ATAFK collagen (IgG) with the highest levels in patients 2 groups against a background of increasing the content of antibodies to the pancreas.

Conclusions. In all patients with obstruction PDZ regardless of nosology was an imbalance in the system FSCT regulation at the level of intercellular mediators determining the development and severity of postoperative complications. The appearance in the blood of patients with antibodies to atypical forms of collagen indicative of a change in its antigenic structure. These indicators can be proposed as criteria for the evaluation of reserves FSCT physiological adaptation that does not depend on specific nosology and can be an additional universal criterion for a choice of tactics of the patient.

Keywords: pancreatoduodenal zone, pro-inflammatory cytokines, postoperative complications.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕАКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

С. Б. Павлов, Г. Б. Павлова, А. Н. Велигоцкий, В. Жуков

**Харьковская медицинская академия последипломного образования
WKFZIT, UKW, Bydgoszcz, Poland**

Резюме

Вступление. Снижение риска развития послеоперационных осложнений - одна из самых актуальных проблем в хирургической практике. Любая операция сопровождается местным и системным ответом на хирургическую травму. В реализации этого ответа одним из определяющих звеньев является функциональное состояние соединительной ткани (СТ) и ее ответная реакция на повреждение. Среди хирургических заболеваний значительное место занимают обструктивные патологические процессы панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ), характеризующиеся большим числом осложнений.

Целью работы было повышение эффективности профилактики осложнений у больных с обструкцией ПДЗ, требующих оперативного вмешательства, за счет учета состояния ФССТ путем определения цитокиновых маркеров.

Материалы и методы. Было обследовано 133 больных с обструктивными заболеваниями ПДЗ. Все больные были разделены на три группы в зависимости от наличия и тяжести послеоперационных осложнений. 1 группу с отсутствием или минимальной тяжестью осложнений составили 66 (49,6%) больных, 2 группу с осложнениями средней тяжести - 52 (39,1%) больных, 3 группу с тяжелыми системными осложнениями или летальным исходом - 15 (11,3%) больных. Определяли содержание в сыворотке крови цитокинов: (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8, TNF α ; антител к ткани ПЖ методом твердофазного иммуноферментного анализа, антител к атипичным формам коллагена (АТАФК (IgG)).

Результаты исследования. Установлено, что показатели IL-1 β во всех группах до операции были повышены относительно нормы, наиболее выражено у больных 2 группы. Имелась достоверная разница исходных дооперационных показателей между группами ($p < 0,05$). У больных 1 и 2 групп резко повышена концентрация IL-2 по сравнению с практически здоровыми людьми. При этом, максимальное значение IL-2 наблюдалось во 2-й группе. У больных 3 группы, наоборот, уровень провоспалительного цитокина IL-2 — на 17,4%. Содержание IL-4 снижено у всех больных всех групп по сравнению с практически здоровыми людьми, в 1 группе больных его концентрация была максимальной. Уровни IL-6, IL-8 и TNF- α были повышены во всех группах относительно нормальных величин, наиболее выражено у больных 3 группы. Установлен факт появления в крови больных антител к атипичным формам коллагена АТАФК (IgG) с наиболее высоким уровнем у больных 2 группы на фоне повышения содержания антител к ПЖ.

Выводы. У всех больных с обструкцией ПДЗ независимо от нозологии имел место дисбаланс в системе регуляции ФССТ на уровне межклеточных медиаторов, определяющий развитие и тяжесть послеоперационных осложнений. Появление в крови больных антител к атипичным формам коллагена свидетельствовало об изменении его антигенной структуры. Данные показатели могут быть предложены в качестве критериев для оценки резервов физиологической адаптации ФССТ, которые не зависят от конкретной нозологии и могут являться дополнительным универсальным критерием для выбора тактики ведения больного.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная зона, провоспалительные цитокины, послеоперационные осложнения.

Introduction

The basis of any pathological process, including acute, is a universal response to injury that develops in accordance with the general laws, turn on all the links of the regulation, ranging from general management systems to the cells. The degree of response against stressor situation depends not only on the severity of aggression, but also on the state of adaptive reserves of the organism. A key role in shaping this response and maintaining adequate autoregulation belongs to the functional system of the connective tissue (FSCT), which cells in response to damage to the produce complex vasoactive, pro-and anti-inflammatory, prosclerotic, proapoptotic mediators - cytokines.

Among surgical diseases occupy a prominent position obstructive pathological processes pancreatoduodenal zone (PDZ), including etiologically different diseases (including chronic pancreatitis, constrictive papillitis, scar stricture of terminal part of the common bile duct and the large duodenal papilla, pancreatic head tumors (PHT), etc. .

All of these conditions require surgery and characterized by the number and severity of complications. [1,7,20]. Given that the inflammation processes of destruction and malignancy, which cause obstruction PDZ, lead to the development of fibrosis in the liver and pancreas tissue [24], to assess the severity of the surgical aggression, prognosis of diseases it is advisable to use markers, indirectly reflecting the state FSCT. In the analyzed group of cytokines that directly affect the process of fibrogenesis: interleukins (IL) -1 β , 2, 4, 6, 8, tumor necrosis factor - alpha (TNF α).

The goal was to increase the effectiveness of the prevention of complications in patients with obstruction of PDZ, which require prompt intervention, by taking into account FSCT state by determining cytokine markers.

Materials and methods

The study involved 133 patients with obstructive diseases PDZ. All patients were examined and treated on the basis of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education. Among the patients were males - 101 persons (75.9%), women were significantly less than -32 persons (24.1%). Up to 45 years have been observed in 11 patients (8.3%), 45 to 65 years - 53 patients (39.9%) and 65 years - 69 patients (51.8%).

The study included all patients with obstructive processes in the PDZ, with an estimated pre-surgical risk, regardless of the specific causes of obstruction. The cause of obstruction PDZ were: cancer of the head of the pancreas - 45.1%, chronic pancreatitis - 22.1%, constrictive papillitis - in 12.5%, cancer of major duodenal papilla - 11.8%, common bile duct cancer - at 4.3% stricture of the common bile duct - at 3.9%, cancer of the duodenum - in 0.3% of patients. Since patients were not excluded from the study according to the type of pathology, our sample is representative for the entire population of patients with severe obstructive pathology PDZ.

The diagnosis was made according to the results of clinical and medical history, and laboratory and instrumental investigations. Afterwards, all patients were divided into three groups depending on the presence and severity of postoperative complications. 1 group with no or minimum weight of the complications included 66 (49.6%) patients, 2 group with moderately severe complications (pancreatitis, cholangitis, hepatitis, gastro-duodenostasis, pneumonia) - 52 (39.1%) patients, 3 group severe systemic complications (acute liver failure, multiple organ failure, acute gastrointestinal bleeding, vnurtibryushnoe bleeding) or death - 15 (11.3%) patients.

All patients were determined in serum levels of cytokines interleukin (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8, tumor necrosis factor TNF α ; antibodies to the prostate tissue by ELISA using production

test systems JSC "VECTOR-BEST" (Russia). Antibody levels to the atypical forms of collagen (ATAFK (IgG)) were determined using a technique based on the fact that normal (typical forms of collagen), collagen is not immunogenic. The sample is sorbed onto antigens diseased intervertebral disc, immobilized on a solid phase.

Statistical processing was performed in the package Statistica 6.0 statistical software. The first phase was carried out the analysis of distribution curves. If the distribution is close to normal, the analysis was carried out using the methods of variation statistics package Statistica 6.0 software - the statistical method of two-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test), if it is significantly different from normal - differences between the groups were determined by the method of Kruskal-Wallis ANOVA and median test ». The differences between the research groups recognized statistically significant at $p < 0.05$.

Results and its discussion

The research results revealed the following patterns (Table 1).

Table 1

Performan studies in patients with obstruction of PDZ (n = 133) before surgery

According to indicators	Control	Group 1	Group 2	Group 3
IL-1 β , pg/ml	2,9 $\pm$ 2,1	92.1 $\pm$ 9,85*	482 $\pm$ 4,6*	246 $\pm$ 27,7*
IL-2, pg/ml	2,7 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 1,72*	32,5 $\pm$ 6,19*	2,04 $\pm$ 1.58
IL-4, pg/ml	12,6 $\pm$ 1,27	10,3 $\pm$ 1,2**	9,1 $\pm$ 1,05*	7,21 $\pm$ 1,35*
IL-6, pg/ml	3,42 $\pm$ 0,55	6,82 $\pm$ 0,57*	37,8 $\pm$ 3,27*	51,3 $\pm$ 5,56*
IL-8, pg/ml	47,2 $\pm$ 0,29	112 $\pm$ 13,8*	193 $\pm$ 32,4*	270 $\pm$ 36,2*
TNF α , pg/ml	6,2 $\pm$ 0,93	22.6 $\pm$ 3,21*	38,2 $\pm$ 4,12*	75 $\pm$ 6,27*
AT P, APR	0,15 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,01*	0,35 $\pm$ 0,02*
ATAFK (IgG), ng/ml	0,30 $\pm$ 0,15	0,95 $\pm$ 0,26**	2,15 $\pm$ 0,61*	1,13 $\pm$ 0,24*

** - The tendency to increase or decrease the values ($0,1 > p > 0,05$)

* - Valid differences compared to control ($p < 0.05$)

In the analysis of the cytokine status it has been found that serum cytokine indicators of all groups of patients were independent of gender and age of the patient. Indicators of IL-1 β in all the groups before surgery were elevated relative to the norm, most pronounced in patients 2 groups. There was a significant difference of preoperative baseline parameters between the groups ($p < 0.05$). It is known that IL-1 β under the action of one of the pathogens included in the first response of the body by activating T and B lymphocytes, initiating the synthesis of

IL-6, TNF- α , providing pyrogenic effect. It was established that IL-1 is capable of stimulating the proliferation of fibroblasts, basic cellular elements of connective tissue and the production of collagen, endothelial cell proliferation.

Patients of groups 1 and 2, regardless of etiology dramatically increased IL-2 concentration as compared with healthy individuals. In this case, the maximum value of IL-2 was observed in Group 2. In Group 3 patients, on the contrary, the level of the proinflammatory cytokine IL-2 - 17.4% ($p < 0.01$) lower than in healthy persons, which is probably due immunodepression and consequently the risk of development of systemic complications.

It is known that the main producers of pro-inflammatory cytokine IL-2 are T-helper 1 type. The development of immunosuppression is accompanied by a significant decrease in T cell the ability to produce IL-2 - one of the key cytokines of the immune system - [25]. One reason for this reduction is the appearance in the blood serum of a soluble receptor for IL-2 (IL-2R), which is a strong inhibitor IL-2. [16].

Comparative evaluation of the level of inflammatory cytokine IL-4 has shown that IL-4 content reduced in all groups of patients compared to healthy people. Thus, patients in group 1 maximum concentration of IL-4 was detected among all groups of patients. The content of IL-4 in the blood Group 3 patients were the smallest. It should be noted that Group 3 patients there was a large enough range of values that may be due to the activation of the immune response, and rapid exhaustion of adaptive reserves in individual patients. Reducing the level of IL-4 may indicate a decrease in anti-inflammatory protection due to the depletion of B-cell population. Feature of IL-4 is that it is synthesized by activated CD4 + T-lymphocytes (Th2) and eosinophils. IL-4 plays an important role in the proliferation and differentiation of B-lymphocytes can activate T-lymphocytes, monocytes and macrophages to inhibit [21] fibroblasts promotes proliferation and production of cytokines [28].

Levels of IL-6 and IL-8 were increased in all groups relative to normal values, the most pronounced in Group 3 patients. This fact on the one hand shows that the acute inflammatory process that develops in the PDZ, enhances the level of pro-inflammatory cytokines, the other - the development of such complications like jaundice, cholestasis and liver failure further contribute to increased levels of IL-6 and IL-8. In the pro-inflammatory cytokines, there are sophisticated enough interregulated relationship. Specifically, IL-6 inhibits the production of IL-1 and TNF α , which are both active inducers of IL-6 synthesis [19, 27]. In other instances, IL-1, IL-6 and a synergistic effect was observed, leading to the development of maximal response to injury [18]. IL-6, and enhance the endothelial growth of new blood vessels, stimulating fibrillogenesis [19]. IL-6 is produced mainly by lymphocytes, but it may participate in the synthesis of hepatocytes, Kupffer cells, endothelial, epithelial bile duct cells, fibroblasts [5].

IL-6 has not only the pro- and anti-inflammatory effect, completes the acute phase of inflammation, activates B cells and regulates the proliferation of liver cells, biliary fibrosis

formation, granuloma formation [17]. IL-8 - chemokine - stimulates and regulates adhesion, chemotaxis of leukocytes into the lesion. [6]

IL-8 is now seen as a central mediator of the non-specific defense of the body, associated with neutrophils. Products of macrophages, fibroblasts, hepatocytes rapidly activated by the action of factors such as trauma, hypoxia [3], bacterial products and pro-inflammatory cytokines such as $\text{TNF}\alpha$ and IL-1 [8, 26].

It registered elevated levels of pro-inflammatory cytokine $\text{TNF}\alpha$ in the blood in patients with obstruction of the PDZ regardless of the cause, compared to healthy people of the disease, the largest concentration of which was also in patients of group 3. $\text{TNF}\alpha$ levels in patients with 3 groups exceeded the norm by 12.4 times ($p < 0.001$). It should be noted that patients with malignant obstruction of PDZ genesis concentration of $\text{TNF}\alpha$ lower than in patients with obstruction of PDZ caused by chronic inflammation ($p < 0.05$). Assessing the level of $\text{TNF}\alpha$ in the blood of patients, should be aware that he, like IL-6 regulates collagen synthesis, growth and proliferation of fibroblasts [22], the functional activity of which determines the structure of the postoperative scar. Activation of the inflammatory process degrades fibrillary collagen matrix.

From this point of view interesting fact is established by contact appearance in blood of patients with obstruction PDZ atypical forms of antibodies to collagen ATAFK (IgG). The highest level of antibodies in patients was 2 groups. It is known that the structure of the connective tissue of various organs and are characterized for their specific ratio of collagen types. Inadequate histoarchitectonics can play the role of an independent pathogenetic factor in maintaining the activity of the inflammatory process, chronic disease [4], determining its prognosis. The appearance of atypical minor forms of collagen, not specific to the organ or tissue that may interfere with the organization of supramolecular structures and interaction with other components of collagen ST. We have previously shown that this kind of breach can often be the primary basis for the development of pathological processes [9, 10, 11, 12, 13]. It can be assumed that the development with chronic obstructive disease PDZ lead to disruption of collagen synthesis, whereby it appear atypical forms to which antibodies can be formed. Moreover, if antibodies to collagens types 1 and 2 are characteristic of autoimmune disease, the antibodies to collagens atypical, reflect abnormal collagen structure. Changing the antigenic structure of collagen can cause not only to the development of fibrosis, and autoimmune reactions, as evidenced by an increase in the level of antibodies to the prostate in the patients examined.

It can be assumed that the development of pronounced immune damage cells and stroma of the pancreas, leading to the launch of fibrogenesis in the prostate tissue obstruction PDZ and progression of these processes after surgery. It is found that in all groups of patients, including and in the 1st group were patients who ATAFK (IgG) appeared in the late postoperative period (after the 10th postoperative day). These changes occur against the background

cytokine imbalances, including immunosuppressive condition, and is also characterized by the appearance of antibodies to pancreatic tissue to eliminate background obstruction. Development or continuation of these processes in the tissues of the pancreas operated led to a significant worsening of the postoperative period both early and late, with a significant deterioration in the quality of life of patients and the development of chronic diseases of the pancreas. The main etiopathogenetic link the development of these complications are the progression of fibrosis in the pancreas tissue. However, the data need further analysis based on morphological changes in the liver and pancreas.

Severe imbalances in the cytokine system, can play a decisive role in the development of early postoperative complications in patients examined by violations of reparative regeneration processes. It is known that the development of physiological regeneration in any outbreak of tissue damage is possible only if there is a balance in the functional state of cell - cell proinflammatory immunomodulators IL-1 β , TNF- α and antagonist anti-inflammatory cytokine IL-4, playing a leading role in the character formation of regenerative-reduction reactions [2]. In the event of an imbalance in the regeneration mechanisms of pathophysiological changes occur, the result of which are: stimulation apoptogenic effects of disturbance traumatic defects epithelialization, tissue remodeling and restoration of nervous trophism [23].

Thus, it was found that the processes of inflammation, destruction and malignancy that cause obstruction FDD, lead to the development and imbalance of cytokine dysregulation adaptation mechanisms, including the FSCT level. These violations are largely determine the development and severity of postoperative complications, and prognosis of the disease.

The results obtained, in our view, make it possible to approach the answers to questions about the role of FSCT in the development of systemic response to injury and confirm emerging in recent years the idea that the mechanisms for its implementation to be found in violation of the adequacy of the cell-cell interactions. The positive results of this approach have also been obtained in the study of the features exchange CT in patients with obstruction of the urinary tract of various etiologies [14, 15].

Conclusions

1. All patients with obstruction PDZ regardless of nosology for admission to the hospital was an imbalance in the system of regulation FSCT at intercellular mediators.
2. It has been established that the development and severity of postoperative complications in patients with obstruction of PDZ depends on the severity of the initial imbalance of the cytokine profile, including the reduction of anti-inflammatory protection, especially in patients with severe postoperative complications.
3. Development of PDZ obstruction on the background of chronic diseases in the area accompanied by the appearance of antibodies in the blood of patients to atypical forms of collagen, which may lead to a breach of reparative regeneration and the development of

autoimmune lesions, and thus to a deterioration of the postoperative course and long-term prognosis.

References

1. Akilov HA, Akbarov MM, SN Hudoybergenov Surgical treatment of patients with tumors periampulyarnymi complicated by obstructive jaundice // Mater. Conf. "Unsolved and controversial issues hepatopancreatobiliary", Odessa, 26-27 June 2003 -Visnik morskoi Medicine - number 2 (21) - 2003. - P. 6-10.
2. Berezhnaya NM cytokine regulation in pathology: rapid development and the inevitable questions // Cytokines and Inflammation. 2007. - T. 6. - №2. -from. 26-35.
3. Hajiyeu JN, Guseynaliev AG, Tagiyev EG et al. Evaluation of the cytokine profile in patients with acute calculous cholecystitis // Bulletin of St. Petersburg State University. - 2012. -T.11. -No. 3. -s.102-108.
4. Gromov OA Torshin IY Dysplasia of connective tissue, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure // Russian Medical Journal. - 2008 T. 16. - № 1. c. 1-10.
5. Zhidovinov AA, Zurnadzhyants VA, Zhidovinov GI value of laboratory markers of endotoxemia and cytokine profile in the diagnosis and effectiveness of treatment of complicated forms of acute cholecystitis // Cytokines and Inflammation. -2006. -T. 5. -№ 3. - s.27-33.
6. Zhukov EN Serum Interleukin 8 in different periods of chronic recurrent pancreatitis, and his involvement in the pathogenesis of the disease // Ross. gastroenterol. Zh. - 2000. - № 1. - s.15-18.
7. Kuzmenko AE Application hemosorption in the treatment of patients with obstructive jaundice after cholecystectomy // Klin. hirurgiya. - 2000. - № 8. - s.16-17.
8. Nichitaylo ME, Godlewski AI, SI Savolyuk Profile of postoperative biliary decompression safety methods for patients with non-tumor complicated with obstructive jaundice / Materials Congress "Actual problems of surgical pathology", Donetsk. - 2013. - s.125-126.
9. Pavlov SB, Babenko, NM The influence of supramolecular organizatsii collagen fibpill intervertebral discs in their sensitivity to the enzyme was ppoteoliticheskim / Sat .: "New in medicine: theory, praktika": thesis. rep. scientific. Conf. - Hapkov, 1994. - p.52.
10. Pavlov SB, Malova NG autoantibody production in spinal osteochondrosis / Sat .: "The use of enzyme immunoassay in medicine." - Kharkiv, 1989. - p.124.

11. Pavlov SB, Malova NG A comparative study of collagen intervertebral disks in spinal osteochondrosis / Sat .: "Stress and pathology of the musculoskeletal system." - Kharkiv, 1989. - s.143-145.
12. Pavlov SB, Pavlov GB, Malova NG Detection of autoantibodies to various classes of collagen in spinal osteochondrosis / Sat .: "The use of enzyme immunoassay in medicine." - Kharkiv, 1989. - p.60.
13. Pavlov SB, Popsuyshapka AK Pavlova GB The possibility of using the connective tissue markers to assess the health of the population // International Journal of Medicine. - 2005. - № 1. - p. 124 - 128.
14. Savenkov V.I. Pavlov SB Osoblivosti metabolizmu spoluchnoï tkanini from ailments when gidronefrozi // Klinichna hirurgiya. - 2014. - № 10. - S. 51-53.
15. Savenkov V.I. Pavlov SB Zmini profilyu tsitokiniv from ailments when gidronefrozi Yakimov Indications operational vtruchannya / V.I. Savenkov // Klinichna hirurgiya. - 2014. - № 11. - S. 58-61.
16. KHaitov R. M, Pinegin BV Change immunity in surgical interventions // Annals of surgical hepatology. T 3. -№2. -1998. - from. 100-110.
17. Tsaregorodtseva TM, TI Serov Cytokines in gastroenterologii.- M .: Anacharsis, 2003.- 96 p.
18. Aiyu Y. Human endothelial senescence induced by IL-1 in vitro // Progr. Nat. Sci. – 2004. – Vol. 141. –P. 218-222.
19. Barnes T. C., Anderson M. E. , Moots R. J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. – 2011. – Article ID 721608. – 6 p.
20. Bassi C., Falconi M., Salvia R., Mascetta G., Molinari E., Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients // Dig.Surg. – 2001. – V. 18. – P. 453-457.
21. Brown M. A. IL-4 production by T cells: you need a little to get a lot / M. A. Brown // The Journal of Immunology – 2008. – Vol. 181 (5). – P. 2941-2942
22. Connor A. M. , Mahomed N., Gandhi R. et al. TNFa modulates protein degradation pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // Arthritis Research and Therapy. -2012. -Vol.14.-p. 1-19.
23. D’Elios M. M., Benagiano M., Bella C. D. et al. T-cell response to bacterial agents // J. Infect. Dev. Ctries. - 2011. -Vol. 5. -№9. -P. 640-645.

24. Johnson C.D., Imrie C. W. Pancreatic disease. Progress and prospects.: Springer – Verlag, 1997. – 380 p.
25. Lahat N., Shtiller R., Zlotnick A.Y. Early IL-2/sIL-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness // Clin. Exp. Immunol. -1993. –Vol. -92. –p.482-486.
26. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation // Int. J. Hematol. -2000. -Vol.72. -p. 391 – 402.
27. Roselló-Lletí E., Rivera M., Bertomeu V. et al. Interleukin-4 and Cardiac Fibrosis in Patients With Heart Failure // Rev. Esp. Cardiol. -2007. -Vol.60. -№7. -p. 777-80.
28. Todd N. W., Luzina I. G., Atamas S. P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis // Fibrogenesis and Tissue Repair. - 2012. -Vol. 5. -№11. - p.1–24.

Вступление

В основе любого патологического процесса, в том числе и острого, лежит универсальный ответ организма на повреждение, развивающийся в соответствии с общими закономерностями, включая все звенья регуляции, начиная от общих управляющих систем до клетки. Степень ответа организма на стрессорную ситуацию зависит не только от тяжести агрессии, но и от состояния адаптационных резервов организма. Ключевая роль в формировании этого ответа и сохранении адекватной ауторегуляции принадлежит функциональной системе соединительной ткани (ФССТ), клетки которой в ответ на повреждение вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических, проапоптозных медиаторов – цитокинов.

Среди хирургических заболеваний значительное место занимают обструктивные патологические процессы панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ), включающие этиологически различные заболевания (в том числе хронический панкреатит, стенозирующий папиллит, рубцовые стриктуры терминального отдела общего желчного протока и большого дуоденального соска, опухоли головки поджелудочной железы (ПЖ) и др.

Все эти состояния требуют оперативного лечения и характеризуются большим количеством и тяжестью осложнений. [1,7,20]. Учитывая, что процессы воспаления,

деструкции и малигнизации, которые вызывают обструкцию ПДЗ, приводят к развитию фиброза в ткани печени и ПЖ [24], для оценки тяжести хирургической агрессии, прогноза течения заболеваний целесообразно использовать маркеры, косвенно отражающие состояние ФССТ. В работе анализировалась группа цитокинов, которые непосредственно влияют на процессы фиброгенеза: интерлейкины (IL)-1 β , 2, 4, 6, 8, фактор некроза опухоли – альфа (TNF α).

Целью работы было повышение эффективности профилактики осложнений у больных с обструкцией ПДЗ, требующих оперативного вмешательства, за счет учета состояния ФССТ путем определения цитокиновых маркеров.

Материалы и методы

Было обследовано 133 больных с обструктивными заболеваниями ПДЗ. Все больные проходили обследование и лечение на базе Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Среди больных преобладали мужчины – 101 человек (75,9%), женщин было значительно меньше – 32 человека (24,1%). До 45 лет наблюдались 11 больных (8,3%), от 45 до 65 лет – 53 больных (39,9%) и старше 65 лет – 69 больных (51,8%).

В исследование включались все больные с обструктивными процессами в ПДЗ, с предварительно оцененным хирургическим риском, независимо от конкретной причины обструкции. Причиной обструкции ПДЗ явились: рак головки ПЖ - 45,1%, хронический панкреатит – 22,1%, стенозирующий папиллит – у 12,5%, рак фатерова соска – у 11,8%, рак холедоха – у 4,3%, стриктура холедоха - у 3,9%, рак двенадцатиперстной кишки – у 0,3%, больных. Поскольку больные не исключались из исследования в зависимости от вида патологии, наша выборка является репрезентативной для всей популяции больных с острой обструктивной патологией ПДЗ.

Диагноз был установлен согласно результатам клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных исследований. В дальнейшем все больные были разделены на три группы в зависимости от наличия и тяжести послеоперационных осложнений. 1 группу с отсутствием или минимальной тяжестью осложнений составили 66 (49,6%) больных, 2 группу с осложнениями средней тяжести (панкреатит, холангит, гепатит, гастро-дуоденостаз, пневмония) - 52 (39,1%) больных, 3 группу с тяжелыми системными осложнениями (острая печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность, острое желудочно-кишечное кровотечение, внутрибрюшное кровотечение) или летальным исходом - 15 (11,3%) больных.

У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8, фактора некроза опухоли TNF α ; антител к ткани ПЖ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия). Уровень антител к атипичным формам коллагена (АТАФК (IgG)) определяли с помощью методики, основанной на том, что в норме (типичные формы коллагена) коллаген не является иммуногенным. Образец сорбировали на антигенах патологически измененного межпозвонкового диска, иммобилизованного на твердой фазе.

Статистическая обработка проводилась в пакете статистических программ Statistica 6.0. На первом этапе выполнялся анализ кривых распределения. Если распределение было близко к нормальному, анализ проводился с использованием методов вариационной статистики пакета программ Statistica 6.0 — статистического метода two-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test), если оно значительно отличалось от нормального - различия между группами определялись по методу Kruskal-Wallis ANOVA and median test». Различия между исследовательскими группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований позволили выявить следующие закономерности (табл.1).

Таблица 1

Результаты исследований у больных с обструкцией ПДЗ (n=133) до операции

Показатели	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
IL-1 β , пг/мл	23,9 $\pm$ 2,1	92,1 $\pm$ 9,85*	482 $\pm$ 43,6*	246 $\pm$ 27,7*
IL-2, пг/мл	2,47 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 1,72*	32,5 $\pm$ 6,19*	2,04 $\pm$ 1,58
IL-4, пг/мл	12,6 $\pm$ 1,27	10,3 $\pm$ 1,2**	9,1 $\pm$ 1,05*	7,21 $\pm$ 1,35*
IL-6, пг/мл	3,42 $\pm$ 0,55	6,82 $\pm$ 0,57*	37,8 $\pm$ 3,27*	51,3 $\pm$ 5,56*
IL-8, пг/мл	47,2 $\pm$ 0,29	112 $\pm$ 13,8*	193 $\pm$ 32,4*	270 $\pm$ 36,2*
TNF α , пг/мл	6,2 $\pm$ 0,93	22.6 $\pm$ 3,21*	38,2 $\pm$ 4,12*	75 $\pm$ 6,27*
АТ ПЖ, ЕОП	0,15 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,01*	0,35 $\pm$ 0,02*
АТАФК (IgG), нг/мл	0,30 $\pm$ 0,15	0,95 $\pm$ 0,26**	2,15 $\pm$ 0,61*	1,13 $\pm$ 0,24*

** - тенденция к увеличению или уменьшению значений (0,1>p>0,05)

* - отличия достоверны по сравнению с контролем (p<0.05)

При анализе цитокинового статуса было установлено, что показатели цитокинов в сыворотке крови больных всех групп не зависели от пола и возраста пациентов. Показатели IL-1 β во всех группах до операции были повышены относительно нормы, наиболее выражено у больных 2 группы. Имелась достоверная разница исходных дооперационных показателей между группами ($p < 0,05$). Известно, что IL-1 β при действии патогенных факторов одним из первых включается в ответную реакцию организма, активируя Т- и В-лимфоциты, инициируя синтез IL-6, TNF- α , оказывая пирогенный эффект. Установлено, что IL-1 способен стимулировать пролиферацию фибробластов, основных клеточных элементов соединительной ткани и продукцию ими коллагена, пролиферацию эндотелиальных клеток.

У больных 1 и 2 групп вне зависимости от этиологии резко повышена концентрация IL-2 по сравнению с практически здоровыми людьми. При этом, максимальное значение IL-2 наблюдалось во 2-й группе. У больных 3 группы, наоборот, уровень провоспалительного цитокина IL-2 — на 17,4% ($p < 0,01$) меньше, чем у здоровых людей, что вероятно, связано наличием иммунодепрессии и, следовательно, с риском развития системных осложнений.

Известно, что основными продуцентами провоспалительного цитокина IL-2 являются Т-хелперы 1 типа. Развитие иммунодепрессии сопровождается существенным понижением способности Т-клеток продуцировать IL-2 - одного из центральных цитокинов иммунной системы - [25]. Одной из причин этого понижения является появление в сыворотке крови растворимого рецептора для IL-2 (IL-2R), который является одним из сильных ингибиторов IL-2. [16].

Сравнительная оценка уровня противовоспалительного цитокина IL-4 показала, что содержание IL-4 снижено у всех больных всех групп по сравнению с практически здоровыми людьми. При этом, в 1 группе больных была зарегистрирована максимальная концентрация IL-4 среди всех групп больных. Содержание IL-4 в крови больных 3 группы было наименьшим. Следует отметить, что у больных 3 группы наблюдался достаточно большой разброс значений, что может быть обусловлено как активизацией иммунного ответа, так и резким истощением адаптационных резервов у отдельных больных. Снижение уровня IL-4 может свидетельствовать о снижении противовоспалительной защиты за счет истощения В-системы иммунитета. Особенностью IL-4 является то, что он синтезируется активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами (Th2) и эозинофилами. IL-4 играет большую роль в пролиферации и

дифференцировке В-лимфоцитов, может активировать Т-лимфоциты, ингибирует макрофаги и моноциты [21], способствует пролиферации фибробластов и продукции ими цитокинов [28].

Уровни IL-6 и IL-8 были повышены во всех группах относительно нормальных величин, наиболее выражено у больных 3 группы. Данный факт с одной стороны свидетельствует о том, что острый воспалительный процесс, развивающийся в ПДЗ, способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов, с другой - развитие таких осложнения как механическая желтуха, холестаз и печеночная недостаточность еще больше способствуют повышению уровней IL-6 и IL-8. Между провоспалительными цитокинами существуют достаточно сложные взаиморегулирующие отношения. В частности, IL-6 ингибирует продукцию IL-1 и TNF α , которые являются оба активными индукторами синтеза IL-6 [19, 27]. В других случаях было отмечено синергичное действие IL-1 и IL-6, приводящее к развитию максимального ответа на повреждение [18]. IL-6 усиливают рост эндотелия и новых кровеносных сосудов, стимулирует фибрилlogenез [19]. IL-6 продуцируется в основном лимфоцитами, однако в его синтезе могут принимать участие гепатоциты, клетки Купфера, эндотелия, эпителиальные клетки желчных протоков, фибробласты [5].

IL-6 оказывает не только про-, но и противовоспалительный эффект, завершает острую фазу воспаления, активирует В-лимфоциты, регулирует пролиферацию клеток печени, желчных протоков, формирование фиброза, образование гранулем [17]. IL-8 — хемокин — стимулирует и регулирует адгезию, хемотаксис лейкоцитов в очаг поражения [6].

IL-8 в настоящее время рассматривается как центральный медиатор неспецифической защиты организма, связанной с нейтрофилами. Продукция его макрофагами, фибробластами, гепатоцитами очень быстро включается под действием, таких факторов как травма, гипоксия [3], бактериальные продукты и провоспалительные цитокины, такие как TNF α и IL-1 [8, 26].

Зарегистрировано повышение содержания провоспалительного цитокина TNF- α в крови у больных с обструкцией ПДЗ не зависимо от причины заболевания по сравнению с практически здоровыми людьми, наибольшая концентрация которого также была у больных 3-й группы. Уровень TNF- α в у больных 3 группы превышал норму в 12,4 раза ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных с обструкцией ПДЗ злокачественного генеза концентрация TNF- α ниже по сравнению с больными с

обструкцией ПДЗ, вызванной хроническим воспалением ($p < 0.05$). Оценивая уровень TNF- α в крови больных, следует учитывать, что он, как и IL-6, регулирует синтез коллагена, рост и пролиферацию фибробластов [22], функциональная активность которых определяет структуру послеоперационного рубца. Активация воспалительного процесса вызывает деградацию фибриллярного коллагенового матрикса.

С этой точки зрения интересным является установленный нами факт появления в крови больных с обструкцией ПДЗ антител к атипичным формам коллагена АТАФК (IgG). Наиболее высоким уровень антител был у больных 2 группы. Известно, что соединительнотканые структуры различных органов и тканей характеризуются специфичным для них соотношением типов коллагена. Неадекватная гистоархитектоника может играть роль самостоятельного патогенетического фактора в поддержании активности воспалительного процесса, хронизации болезни [4], определяя ее прогноз. Появление атипичных минорных форм коллагена, не характерных для данного органа или ткани, что может нарушать организацию надмолекулярных структур и взаимодействие коллагена с другими компонентами СТ. Ранее нами было показано, что такого рода нарушения зачастую могут являться первичной основой развития патологических процессов [9, 10, 11, 12, 13]. Можно предположить, что развитие обструкции на фоне хронических заболеваний ПДЗ ведет к нарушению синтеза коллагена, вследствие чего появляются его атипичные формы, к которым могут образовываться антитела. Причем если антитела к коллагенам 1 и 2 типов являются характерными для аутоиммунных заболеваний, то антитела к атипичным коллагенам, являются отражением аномального строения коллагена. Изменение антигенной структуры коллагена может стать причиной не только развития фиброза, но и аутоиммунных реакций, что подтверждается повышением уровня антител к ПЖ у обследованных больных.

Можно предположить, что развитие выраженных иммунных повреждений клеток и стромы ПЖ, привело к запуску фиброгенеза в ткани ПЖ при обструкции ПДЗ и прогрессированию этих процессов после оперативных вмешательств. Установлено, что во всех группах больных, в т.ч. и в 1-й группе, были пациенты, у которых АТАФК (IgG) появлялись в позднем послеоперационном периоде (позже 10-х послеоперационных суток). Эти изменения происходили на фоне цитокинового дисбаланса, в том числе иммунодепрессивного состояния, и характеризовались появлением также антител к ткани ПЖ на фоне ликвидации обструкции. Развитие или продолжение этих процессов в ткани оперированной ПЖ приводило к значительному

ухудшению течения послеоперационного периода как раннего, так и позднего, со значительным ухудшением качества жизни пациентов и развитием хронических заболеваний ПЖ. Основным этиопатогенетическим звеном развития этих осложнений являлось прогрессирование фиброза в ткани ПЖ. Однако полученные данные требуют дальнейшего анализа с учетом морфологических изменений в ткани печени и ПЖ.

Выраженный дисбаланс в системе цитокинов может играть определяющую роль в развитии ранних послеоперационных осложнений у обследованных больных за счет нарушения процессов репаративной регенерации. Известно, что развитие физиологической регенерации в любом очаге тканевого повреждения возможно только при наличии сбалансированности в функциональном состоянии межклеточных иммуномодуляторов провоспалительных IL-1 β , TNF- α и их антагониста противовоспалительного цитокина IL-4, играющих ведущую роль в характере формирования регенераторно-восстановительных реакций [2]. При возникновении их дисбаланса в механизмах регенерации возникают патофизиологические сдвиги, следствием которых являются: стимуляция апоптогенных эффектов, нарушения в процессах эпителизации травматических дефектов, тканевого ремоделирования и восстановления нервной трофики [23].

Таким образом, установлено, что процессы воспаления, деструкции и малигнизации, которые вызывают обструкцию ПЗД, приводят к развитию цитокинового дисбаланса и нарушению регуляции адаптационных механизмов, в том числе и на уровне ФССТ. Эти нарушения во многом определяют развитие и тяжесть послеоперационных осложнений, а также прогноз заболевания.

Полученные в работе результаты, на наш взгляд, позволяют приблизиться к ответам на вопросы о роли ФССТ в развитии системного ответа на повреждение и подтверждают формирующееся в последние годы представления, что механизмы ее реализации следует искать в нарушении адекватности межклеточных взаимодействий. Положительные результаты такого подхода были получены также при изучении особенностей обмена СТ у больных с обструкцией мочевыводящих путей различной этиологии [14, 15].

Выводы

1. У всех больных с обструкцией ПДЗ независимо от нозологии при поступлении в клинику имел место дисбаланс в системе регуляции ФССТ на уровне межклеточных медиаторов.

2. Установлено, что развитие и тяжесть послеоперационных осложнений у больных с обструкцией ПДЗ зависит от степени выраженности исходного дисбаланса цитокинового профиля, том числе снижения уровня противовоспалительной защиты, особенно у пациентов с тяжелыми послеоперационными осложнениями.

3. Развитие обструкции ПДЗ на фоне хронических заболеваний этой области сопровождается появлением в крови больных антител к атипичным формам коллагена, что может вести к нарушению репаративной регенерации и развитию аутоиммунных повреждений, а, следовательно, к ухудшению послеоперационного течения и отдаленного прогноза.

Литература

1. Акилов Х.А., Акбаров М.М., Худойбергенов Ш.Н. Хирургическое лечение больных с периапулярными опухолями, осложненными механической желтухой // Матер. конф. «Нерешенные и спорные вопросы гепатопанкреатобилиарной зоны», Одесса, 26-27 июня 2003 г. -Вісник морської медицини - № 2 (21) – 2003. – С. 6-10.

2. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. - Т. 6. - №2. -с. 26-35.

3. Гаджиев Дж.Н., Гусейналиев А.Г., Тагиев Э.Г. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с острым калькулезным холециститом // Вестник СПбГУ. -2012. – Т.11. -№3. -с.102-108.

4. Громова О.А. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. - 2008. -Т. 16. - № 1. -с. 1-10.

5. Жидовинов А. А., Зурнаджянц В. А., Жидовинов Г. И. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита // Цитокины и воспаление. -2006. -Т. 5. -№ 3. -с.27-33.

6. Жукова Е.Н. Сывороточный интерлейкин 8 в различные периоды течения хронического рецидивирующего панкреатита и его участие в патогенезе заболевания // Росс. гастроэнтерол. журн. - 2000. - № 1. - с.15–18.

7. Кузьменко А.Е. Применение гемосорбции в лечении больных с обтурационной желтухой после холецистэктомии // Клін. хірургія. - 2000. - № 8. - с.16-17.

8. Ничитайло М.Е., Годлевский А.И., Саволук С.И. Профиль послеоперационной безопасности методов билиарной декомпрессии для больных с осложненной

неопухоловой обтурационной желтухой / Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической патологии», Донецк. – 2013. -с.125-126.

9. Павлов С.Б., Бабенко Н.М. Влияние особенностей надмолекулярной организации коллагеновых фибрилл межпозвонковых дисков на их чувствительность к протеолитическим ферментам / Сб.: "Новое в медицине: теория, практика": Тезис. докл. науч. конф. – Харьков, 1994. - с.52.

10. Павлов С.Б., Малова Н.Г. Продукция аутоантител при остеохондрозе позвоночника / Сб.: "Применение иммуноферментного анализа в медицине". - Харьков, 1989. - с.124.

11. Павлов С.Б., Малова Н.Г. Сравнительное исследование коллагена межпозвонковых дисков при остеохондрозе позвоночника / Сб.: "Стресс и патология опорно-двигательного аппарата". - Харьков, 1989. - с.143-145.

12. Павлов С.Б., Павлова Г.Б., Малова Н.Г. Обнаружение аутоантител к различным классам коллагена при остеохондрозе позвоночника / Сб.: "Применение иммуноферментного анализа в медицине". - Харьков, 1989. - с.60.

13. Павлов С.Б., Попсуйшапка А.К., Павлова Г.Б. Возможности использования маркеров соединительной ткани для оценки состояния здоровья населения // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – с. 124 – 128.

14. Савенков В.І., Павлов С.Б. Особливості метаболізму сполучної тканини у хворих при гідронефрозі // Клінічна хірургія. – 2014. – № 10. – С. 51-53.

15. Савенков В.І., Павлов С.Б. Зміни профілю цитокінів у хворих при гідронефрозі, яким показане оперативне втручання / В.І. Савенков, // Клінічна хірургія. – 2014. – № 11. – С. 58-61.

16. Хаитов Р. М, Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хирургической гепатологии. -Т 3. -№.2. -1998. - с. 100-110.

17. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии.- М.: Анахарсис, 2003.- 96 с.

18. Aiyu Y. Human endothelial senescence induced by IL-1 in vitro // Progr. Nat. Sci. – 2004. – Vol. 141. –P. 218-222.

19. Barnes T. C., Anderson M. E. , Moots R. J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis // International Journal of Rheumatology. – 2011. – Article ID 721608. – 6 p.

20. Bassi C., Falconi M., Salvia R., Mascetta G., Molinari E., Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients // *Dig.Surg.* – 2001. – V. 18. – P. 453-457.
21. Brown M. A. IL-4 production by T cells: you need a little to get a lot / M. A. Brown // *The Journal of Immunology* – 2008. – Vol. 181 (5). – P. 2941-2942
22. Connor A. M. , Mahomed N., Gandhi R. et al. TNFa modulates protein degradation pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *Arthritis Research and Therapy.* -2012. -Vol.14.-p. 1-19.
23. D’Elios M. M., Benagiano M., Bella C. D. et al. T-cell response to bacterial agents // *J. Infect. Dev. Ctries.* - 2011. -Vol. 5. -№9. -P. 640-645.
24. Johnson C.D., Imrie C. W. Pancreatic disease. Progress and prospects.: Springer – Verlag, 1997. – 380 p.
25. Lahat N., Shtiller R., Zlotnick A.Y. Early IL-2/sIL-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness // *Clin. Exp. Immunol.* -1993. –Vol. -92. –p.482-486.
26. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation // *Int. J. Hematol.* -2000. -Vol.72. -p. 391 – 402.
27. Roselló-Lletí E., Rivera M., Bertomeu V. et al. Interleukin-4 and Cardiac Fibrosis in Patients With Heart Failure // *Rev. Esp. Cardiol.* -2007. -Vol.60. -№7. -p. 777-80.
28. Todd N. W., Luzina I. G., Atamas S. P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis // *Fibrogenesis and Tissue Repair.* - 2012. -Vol. 5. -№11. - p.1–24.