

8. Rong, J., Yu, Q., Huang, G., Wang, Y., & Zhang, N. (2025). Advances in mitochondrial dysfunction in radiation tissue injury. *Frontiers in Physiology*, 16, 1660330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1660330>
9. Collao, N., D'Souza, D., Messeiller, L., Pilon, E., Lloyd, J., & Larkin, J., et al. (2023). Radiation induces long-term muscle fibrosis and promotes a fibrotic phenotype in fibro-adipogenic progenitors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(5), 2335–2349. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13320>
10. Uzlenkova, N. E. (2014). Radiatsiino-indukovani zminy u spoluchnotkanyynomu matryksi orhaniv shchuriv za umov zahalnoho renthenivskoho oprominnennia [Radiation-induced changes in the connective tissue matrix of rat organs under conditions of general X-ray irradiation]. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 19, 471–481. [in Ukrainian].
11. Uzlenkova, N. E. (2010). Fraktsiyni sklad hlikozaminohlikaniv u orhanakh shchuriv za umov odnorazovoi dii zovnishnyoho iks-oprominnennia [Fractional composition of glycosaminoglycans in rat organs under conditions of single external X-ray irradiation]. *Ukrainian Radiological Journal*, 18(1), 83–88. [in Ukrainian].
12. Dimov, A. O., & Stepanov, G. F. (2025). Pathophysiological mechanisms of nitrogen metabolism dysregulation under the influence of ionizing radiation. *World of Medicine and Biology*, 2(92), 169–173. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-2-92-169-173>
13. StauЯ, A. C., Fuchs, C., Jansen, P., Repert, S., Alcock, K., & Ludewig, S., et al. (2024). The Ninhydrin Reaction Revisited: Optimisation and Application for Quantification of Free Amino Acids. *Molecules*, 29(14), 3262. <https://doi.org/10.3390/molecules29143262>

Вперше надійшла до редакції 24.12..2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.37-002-092.9:612.017

DOI <https://zenodo.org/records/19194574>

ДИНАМІКА ЗМІН ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Кіндратів Е.О., Заяць Н.Л., Кремінська І.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет
e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua, patfisiology@ifnmu.edu.ua

DYNAMIC CHANGES IN PROINFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY CYTOKINES DURING EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Kindrativ E. O., Zaiats N. L., Kreminska I. B.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Authors information

Кіндратів Е.О. (Kindrativ E. O.): <https://orcid.org/0000-0002-3894-8484>

Заяць Н.Л. (Zaiats N. L.): <https://orcid.org/0009-0007-8980-2390>

Кремінська І.Б. (Kreminska I. B.): <https://orcid.org/0000-0002-6735-3922>

Summary/Резюме

Acute pancreatitis is a severe inflammatory condition accompanied by systemic immune activation. The aim of this study was to evaluate temporal changes in serum cytokines during experimentally induced acute pancreatitis. Male Wistar rats were divided into intact, control, and experimental groups. Acute pancreatitis was induced by intraperitoneal administration of L-arginine. Blood samples were collected at 12, 24, 48, and 72 hours. Serum levels of IL-1 β , TNF- α , IL-17A, and IL-22 were measured using ELISA. Significant time-dependent cytokine changes were observed. IL-1 β and TNF- α increased markedly, reaching peak levels at 48 hours and remaining elevated at 72 hours. IL-17A

demonstrated progressive elevation throughout the observation period. IL-22 showed a biphasic pattern with increase at 24–48 hours followed by decline at 72 hours.

The results indicate sequential activation of pro-inflammatory and immunomodulatory responses during acute pancreatitis and confirm the importance of cytokine dynamics in disease pathogenesis.

Key words: *experimental acute pancreatitis, cytokines, pathophysiological mechanisms.*

Гострий панкреатит є тяжким запальним захворюванням, що супроводжується системною імунною активацією. Метою дослідження було оцінити часові зміни рівнів цитокінів у сироватці крові при експериментальному гострому панкреатиті. Дослідження проведено на самцях щурів лінії Wistar, яких розподілили на інтактну, контрольну та експериментальну групи. Гострий панкреатит моделювали внутрішньочеревним введенням L-аргініну. Забір крові здійснювали через 12, 24, 48 та 72 години. Рівні IL-1 β , TNF- β , IL-17A та IL-22 визначали методом ELISA. Встановлено достовірні часозалежні зміни цитокінового профілю. Рівні IL-1 β і TNF- β значно зростали з піком на 48-й годині та зберігалися підвищеними на 72-й годині. IL-17A демонстрував поступове зростання протягом усього періоду спостереження. IL-22 мав біфазний характер змін із підвищенням на 24–48-й годинах та зниженням на 72-й годині. Отримані результати свідчать про послідовну активацію прозапальних та імуномодулювальних механізмів і підтверджують значення динаміки цитокінів у патогенезі гострого панкреатиту.

Ключові слова: *експериментальний гострий панкреатит, цитокіни, патофізіологічні механізми.*

Гострий панкреатит (ГП) є поширеним гострим запальним захворюванням підшлункової залози, яке може спричиняти системну запальну відповідь із розвитком поліорганної недостатності та летальним наслідком [1]. Хоча більшість випадків ГП мають легкий та самообмежувальний перебіг, приблизно у 20% пацієнтів розвивається тяжка форма захворювання з некрозом підшлункової залози, стійким синдромом системної запальної відповіді (SIRS) та дисфункцією органів, що супроводжується високою летальністю — до 20–40% [2]. Системні ускладнення ГП обумовлені неконтрольованим цитокін-опосередкованим запальним каскадом, який поєднує локальне ушкодження підшлункової залози з віддаленим ураженням органів [3]. Це підкреслює важливу роль запальних медіаторів у патогенезі та перебігу ГП.

Прозапальні цитокіни відіграють ключову роль у розвитку ГП, ініціюючи та посилюючи запалення підшлункової залози

зи [4]. Локальна інфільтрація нейтрофілів і моноцитів у ушкоджену тканину призводить до вивільнення таких цитокінів, як інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та фактор некрозу пухлин- β (TNF- β), які поглиблюють ушкодження ацинарних клітин і сприяють розвитку некрозу [5]. Підвищені рівні IL-1 β і TNF- β корелюють із більш тяжким перебігом захворювання та органною недостатністю, що відображає їх значний внесок у системну запальну відповідь при ГП [1]. Відомо, що блокування сигнального шляху IL-1 β в експериментальних моделях суттєво зменшує ушкодження підшлункової залози, що підтверджує його патогенетичну роль [6].

Окрім ранніх медіаторів, у прогресуванні ГП беруть участь і цитокіни адаптивного імунітету. Інтерлейкін-17A (IL-17A), який переважно продукується клітинами Th17, підвищується на ранніх етапах ГП та посилює запальний каскад через залучення нейтрофілів і макрофагів у тканину

підшлункової залози [7]. Імунні реакції, опосередковані IL-17A пов'язані з некрозом ацинарних клітин та ініціацією SIRS [7]. Натомість інтерлейкін-22 (IL-22), представник родини IL-10, має подвійний характер дії при ГП. Рівні IL-22 зростають при тяжкому перебігу захворювання, а сучасні дані свідчать про його потенційну тканинно-захисну роль шляхом обмеження інфільтрації запальних клітин, зменшення ушкодження ацинарних клітин та зниження ризику поліорганного ураження [8]. Взаємодія прозапальних та протизапальних цитокінів, ймовірно, визначає перебіг і тяжкість ГП.

Незважаючи на відому важливість цитокінів, їхня часова динаміка при ГП залишається недостатньо вивченою. Більшість досліджень оцінюють запальні маркери лише в одній часовій точці, що не дозволяє простежити зміни цитокінового профілю протягом захворювання [9]. Зокрема, результати експериментальних досліджень на тваринах демонструють, що окремі цитокіни короточасно різко зростають у ранні години гострого панкреатиту (з піком приблизно через 6–12 годин), а надалі знижуються [9]. Це свідчить про те, що вплив кожного цитокіну може змінюватися залежно від фази захворювання, що обумовлює необхідність часових досліджень. Експериментальні моделі є незамінними для таких досліджень, оскільки дозволяють проводити контрольований тривалий моніторинг, що практично неможливо у клінічних умовах.

Метою дослідження є визначення динамічних змін у сироваткових концентраціях інтерлейкіну-1в (IL-1в), інтерлейкіну-17A (IL-17A), інтерлейкіну-22 (IL-22) та фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-б) у ході експериментального гострого панкреатиту у щурів.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні використовували самців щурів лінії Вістар масою 180–220 г, яких утримували у стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та корму. Тварин рандомізовано розподіли-

ли на три групи.

Перша група (n=20) була інтактною та не піддавалася жодним втручанням. Друга група (n=20) отримувала внутрішньочеревне введення стерильного фізіологічного розчину та слугувала контролем процедурного впливу. У третій групі (n=40) гострий панкреатит моделювали шляхом дворазового внутрішньочеревного введення 20% розчину L-аргініну в дозі 250 мг/100 г маси тіла з інтервалом 1 година.

Усі маніпуляції, включаючи введення препаратів і забір крові, проводили під загальною анестезією тіопенталом натрію (60 мг/кг) з метою забезпечення адекватної аналгезії та мінімізації стресу тварин. Експеримент виконували відповідно до міжнародних та національних етичних вимог щодо роботи з лабораторними тваринами.

Виведення тварин з експерименту здійснювали через 12, 24, 48 та 72 години після останнього введення речовини (n=10 у кожній групі на кожному часовому етапі). Зразки крові центрифугували для отримання сироватки. Концентрації IL-1в, IL-17A, IL-22 та TNF-б визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційних наборів (Elabscience, США) відповідно до інструкцій виробника.

Результати представлені у вигляді середнього значення (M) $\pm$ стандартної похибки середнього (m). Нормальність розподілу даних оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка. Міжгрупові відмінності визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим пост-хок аналізом із застосуванням поправки Бонферроні для множинних порівнянь. Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення IBM® SPSS®. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведене дослідження поглиблює уявлення про часову динаміку ключових

прозапальних та імунорегуляторних цитокінів — IL-1 β , TNF- α , IL-17A та IL-22 — у процесі розвитку експериментального гострого панкреатиту. Аналіз сироваткових концентрацій цих цитокінів у різні часові інтервали продемонстрував, що запальна відповідь при гострому панкреатиті характеризується як швидкою активацією, так і тривалою імунною модуляцією, причому кожен цитокін має власний динамічний профіль.

Раннє та виражене підвищення IL-1 β і TNF- α з піковими значеннями на 48-й годині після індукції узгоджується з їх відомою роллю як ініціаторів запального каскаду при гострому панкреатиті. Ці цитокіни переважно секретуються активованими макрофагами та ушкодженими ацинарними клітинами і сприяють підвищенню судинної проникності, рекрутуванню лейкоцитів та розвитку синдрому системної запальної відповіді (SIRS) [10]. Попередні експериментальні та клінічні дослідження показали, що підвищення рівнів IL-1 β і TNF- α у сироватці крові та тканині підшлункової залози корелює з тяжкістю захворювання та летальністю [4,6,11]. Отримані нами результати підтверджують ці дані та демонструють, що, незважаючи на зниження рівнів через 72 години, вони залишаються достовірно підвищеними, що свідчить про тривале системне запалення поза межами гострої фази.

IL-17A, який переважно продукується клітинами Th17, характеризувався поступовим і стійким зростанням протягом 72 годин, що вказує на його участь у підтриманні та посиленні запального процесу. Це узгоджується з даними літератури, згідно з якими IL-17A посилює інфільтрацію нейтрофілів та сприяє некрозу ацинарних клітин при тяжкому перебігу гострого панкреатиту [7]. Крім того, IL-17A бере участь у регуляції експресії хемокинів і молекул адгезії, підтримуючи рекрутування лейкоцитів та ушкодження тканин [12]. Збереження високих рівнів IL-17A може відображати трива-

лу імунну дисрегуляцію та слугувати маркером переходу локального запалення у системну фазу.

На відміну від інших цитокінів, IL-22 демонстрував біфазний характер змін — із початковим підвищенням на 24–48-й годинах і подальшим зниженням майже до базових значень на 72-й годині. Відомо, що IL-22 має тканинно-захисні властивості в органах, багатих на епітеліальні клітини, включаючи підшлункову залозу, сприяючи репарації тканин, зменшенню оксидативного стресу та модуляції імунної відповіді [13]. Транзиторне підвищення IL-22, виявлене у нашому дослідженні, може відображати компенсаторний механізм, спрямований на обмеження ушкодження ацинарних клітин та відновлення тканин. Подібна динаміка IL-22 описана й в інших моделях запального ураження органів [14].

Концентрації IL-1 β , TNF- α , IL-17A та IL-22 у сироватці крові визначали через 12, 24, 48 та 72 години після моделювання гострого панкреатиту. Отримані результати свідчать про динамічні часозалежні зміни системного запального профілю.

Достовірне підвищення рівня IL-1 β у сироватці крові спостерігали вже через 24 години після індукції ($p < 0,01$ порівняно з контролем), а максимальні значення реєстрували на 48-й годині ($p < 0,001$). Хоча на 72-й годині рівень знижувався, він залишався достовірно вищим за базові показники ($p < 0,05$), що свідчить про збереження запальної відповіді (табл. 1).

Динаміка TNF- α була подібною: значне підвищення відзначали через 24 години ($p < 0,01$), а пікові значення — на

Таблиця 1

Концентрації IL-1 β , TNF- α , IL-17A та IL-22 у сироватці крові щурів з експериментально індукованим гострим панкреатитом (пг/мл)

Час спостереження (год)	IL-1 β (M $\pm$ SD)	TNF- α (M $\pm$ SD)	IL-17A (M $\pm$ SD)	IL-22 (M $\pm$ SD)
Контроль	32.5 $\pm$ 5.2	45.1 $\pm$ 4.8	28.7 $\pm$ 4.1	35.3 $\pm$ 5.0
12 h	58.6 $\pm$ 7.4*	78.2 $\pm$ 6.7*	45.9 $\pm$ 6.2*	52.7 $\pm$ 6.9*
24 h	95.2 $\pm$ 8.1**	128.3 $\pm$ 9.5**	75.6 $\pm$ 7.8**	86.1 $\pm$ 8.4*
48 h	113.4 $\pm$ 9.2***	149.7 $\pm$ 10.2***	102.8 $\pm$ 8.6***	98.7 $\pm$ 7.9**
72 h	76.9 $\pm$ 7.3*	108.5 $\pm$ 8.7*	97.3 $\pm$ 9.1**	41.5 $\pm$ 6.4

Примітка. * $p < 0,05$; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — порівняно з контрольною групою.

48-й годині ($p < 0,001$). На 72-й годині спостерігалось помірне зниження показника, проте його рівень залишався достовірно вищим порівняно як з інтактною, так і з контрольною групами ($p < 0,05$).

Рівні IL-17A демонстрували поступове зростання протягом усього періоду спостереження. Статистично значуще підвищення відзначали з 24-ї години ($p < 0,05$), а максимальні значення реєстрували на 48-й годині ($p < 0,001$). Підвищені концентрації зберігалися і на 72-й годині, що свідчить про тривалу активацію Th17-опосередкованих імунних механізмів.

Для IL-22 характерним був біфазний тип змін: помірне підвищення рівня через 24 години ($p < 0,05$), пік на 48-й годині ($p < 0,01$) з подальшим зниженням до майже базових значень на 72-й годині. Отримані дані можуть свідчити про транзиторну, ймовірно регуляторну роль цього цитокіну у гострій фазі запалення.

Отримані результати підтверджують динамічний, фазозалежний характер участі цитокінів у патогенезі гострого панкреатиту. Послідовна активація механізмів вродженого та адаптивного імунітету, що проявляється раннім піком IL-1 α і TNF- α та тривалим підвищенням IL-17A свідчить про складну багаторівневу організацію цитокінової мережі. Водночас відмінна кінетика IL-22 може вказувати на його потенційну роль у підтриманні балансу між процесами ушкодження та репарації тканин. Отримані дані обґрунтовують доцільність часово-орієнтованих терапевтичних підходів, зокрема раннього пригнічення IL-1 α або TNF- α для зменшення вираженості запалення та подальшої модуляції сигнальних шляхів IL-22 з метою підтримки регенеративних процесів у тканині підшлункової залози.

Використання експериментальної моделі з контрольованою індукцією гострого панкреатиту дозволило здійснити динамічне спостереження за змінами цитокінового профілю, що практично неможливо у клінічних дослідженнях. Водночас

дослідження має певні обмеження. Визначення цитокінів проводили лише у сироватці крові; у подальших дослідженнях доцільно доповнити аналіз оцінкою рівнів цитокінів у тканині підшлункової залози та гістологічною кореляцією. Крім того, використання механістичних підходів, таких як нейтралізуючі антитіла або антагоністи рецепторів, могло б підтвердити функціональний внесок окремих цитокінів у прогресування захворювання.

Висновки

1. Встановлено виражену часову динаміку змін IL-1 α , TNF- α , IL-17A та IL-22 при експериментальному гострому панкреатиті, що відображає послідовну активацію прозапальних і імунорегуляторних механізмів. Ранні пікові підвищення IL-1 α і TNF- α та тривале зростання IL-17A свідчать про залучення механізмів як вродженого, так і адаптивного імунітету у формуванні системної запальної відповіді.
2. Особливості динаміки IL-22 можуть вказувати на його участь у регуляції балансу між процесами ушкодження та відновлення тканин. Отримані результати обґрунтовують доцільність часово орієнтованих терапевтичних підходів при гострому панкреатиті, зокрема раннього впливу на ключові прозапальні цитокіни та подальшої імуномодуляції з метою підтримки репаративних процесів.

References/Література

1. Malheiro F, Bngelo-Dias M, Lopes T, Martins CG, Borrego LM. Cytokine Dynamics in Acute Pancreatitis: The Quest for Biomarkers from Acute Disease to Disease Resolution. *J Clin Med*. 2024;13(8):2287. <https://doi.org/10.3390/jcm13082287>
2. Leppdnieemi A Tolonen M, Tarasconi A et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
4. Rafaqat S, Patoulas D, Behnouch AH, Sharif S, Klisic A. Interleukins: pathophysiological role in

- acute pancreatitis. Arch Med Sci. 2024;20(1):138. <https://doi.org/10.5114/aoms/178183>
5. Hu F, Lou N, Jiao J, Guo F, Xiang H, Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. Biomed Pharmacother. 2020;131:110693. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110693>
6. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A Pathogenic mechanisms of pancreatitis. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8(1):10–25. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
7. Li G, Chen H, Liu L, et al. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. Front Immunol. 2021;12:674803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674803>
8. Yang H, Cao R, Zhou F, et al. The role of Interleukin-22 in severe acute pancreatitis. Mol Med. 2024;30:60. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00826-7>
9. Zhou R, Bu W, Fan Y, et al. Dynamic Changes in Serum Cytokine Profile in Rats with Severe Acute Pancreatitis. Medicina (Kaunas). 2023;59(2):321. <https://doi.org/10.3390/medicina59020321>
10. Кэнасэ Е, Sevinc MM, Demir A, et al. Changes in cytokines and chemokines in an acute pancreatitis model. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2024;30(4):229–235. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2024.18049>
11. Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, Regn r S. The Initial Course of IL1 , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN-  and TNF-  with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis. Biomolecules. 2021;11(4):591. <https://doi.org/10.3390/biom11040591>
12. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. Immunity. 2019;50(4):892–906. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021>
13. Arshad T, Mansur F, Palek R, Manzoor S, Liska V. A Double Edged Sword Role of Interleukin-22 in Wound Healing and Tissue Regeneration. Front Immunol. 2020;11:2148. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02148>
14. Jin M, Zhang H, Wu M, et al. Colonic interleukin 22 protects intestinal mucosal barrier and microbiota abundance in severe acute pancreatitis. FASEB J. 2022;36(3):e22174. <https://doi.org/10.1096/fj.202101371R>

Вперше надійшла до редакції 21.12.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

80

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-085-092.9
DOI <https://zenodo.org/records/19194594>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ ТА НА ТЛІ СПОСОБІВ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Прейс Н.І.

Міжнародна академія екології та медицини, м. Київ, Україна
prof_s.i.v@ukr.net

STUDY OF CHANGES IN THE GLUTATHIONE LINK OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY AND AGAINST THE BACKGROUND OF CORRECTION METHODS

Preis N. I.

Private Higher Education Establishment “International Academy of Ecology and
Medicine”, Kyiv, Ukraine

Author information

Прейс Н.І. (Preis N. I.): <https://orcid.org/0000-0002-1875-0105>

Summary/Резюме

The incidence of diabetic retinopathy continues to grow steadily. This pathological condition leads to significant visual impairment and carries a high risk of blindness. One of