RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anna Junga

INTRAABDOMINĀLU SAAUGUMU VEIDOŠANĀS UN NORISES KOMPLEKSIE MORFOPATOĢENĒTISKIE ASPEKTI BĒRNIEM LĪDZ GADA VECUMAM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – morfoloģija

Rīga, 2019

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anna Junga

INTRAABDOMINĀLU SAAUGUMU
VEIDOŠANĀS UN NORISES KOMPLEKSIE
MORFOPATOĢENĒTISKIE ASPEKTI
BĒRNIEM LĪDZ GADA VECUMAM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – morfoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Māra Pilmane**
Dr. med. asociētā profesore **Zane Ābola**

Darba zinātniskais konsultants:
Dr. med. **Olafs Volrāts**

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Intraabdomināli saaugumi ir fibrozi savienojumi starp vēdera dobuma orgāniem un/vai vēdera dobuma orgāniem un vēdera dobuma sienu. Tie var būt iegūti vai iedzimti. Iegūtus saaugumus galvenokārt iedala iekaisuma izraisītos un postoperatīvos saaugumos. Savukārt iedzimtus saaugumus saista ar vēdera dobuma embrionālās attīstības traucējumiem un/vai pat ar embriogēneses ģenētisku defektu. Intraabdomināli saaugumi var būt asimptomātiski, bet tie var būt arī tādas bīstamas komplikācijas kā intestinālas obstrukcijas cēlonis. Intraabdominālu saaugumu morfoloģiskā izmaiņība ir komplekss process, kurš tiek raksturots ar ekstracelulārās matricas uzkrāšanos, asins hipoksiju un iekaisuma klātbūtni.

Pētījuma mērķis bija noteikt un aprakstīt morfoloģiskos faktorus, kas saistīti ar intraabdominālu saaugumu veidošanos un norisi, kā arī aprakstīt to savstarpējo mijiedarbību.

Pētījumā tika iekļauti 50 saaugumu asins paraugi no 49 pacientiem ar pilnīgu vai daļēju kuņģa zarnu trakta neaizpildāmību un asins kontroles vēderplēves asins materiāls, kas iegūts, veicot cirkšņa trūces plastiku. Visi asins paraugi tika iegūti no pacientiem vecumā līdz vienam gadam.

Ar imūnhistoķīmijas metodi tika izvērtēts transformējošā augšanas faktora β (*TGF β*), hepatocītu augšanas faktora (*HGF*), bāziskā fibroblastu augšanas faktora (*FGF-2*), fibroblastu augšanas faktora receptora 1 (*FGFR1*), vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (*VEGF*), proteīna gēnu produkta 9,5 (*PGP 9.5*), hromogranīna A (*CgA*), interleikīna-1 alfa (*IL-1 α*), interleikīna-4 (*IL-4*), interleikīna-6 (*IL-6*), interleikīna-7 (*IL-7*), interleikīna-8 (*IL-8*), interleikīna-10 (*IL-10*), tumoru nekrozes faktora alfa (*TNF α*), cilvēka beta defensīna-2 (*HBD-2*); matricas metaloproteināzes-2 (*MMP-2*) un matricas metaloproteināzes-2 asins inhibitora (*TIMP-2*) imūnreaktīvo struktūru relatīvais daudzums.

Jaundzimušo saaugumus raksturo nespecifiskas asins pārmaiņas kā fibroze un neoangiogēze. Savukārt, modificētas formas mezoteliocīti, fibroblasti, kas tādi izveidojušies šūnu fenotipa maiņas rezultātā, un gigantšūnu klātbūtne vērtējamas kā specifiskas saaugumu pazīmes uz ilgstoša iekaisuma fona.

Intraabdominālus saaugumus raksturo palielināta *TGF β* , *VEGF*, *FGFR1* un samazināta *FGF-2*, *HGF*, *PGP 9.5*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-8*, *TIMP-2* atradne. Būtiskākie aspekti, kas ietekmē saaugumu veidošanos un uzturēšanu bērniem, ir saistīti ar izmaiņām ekstracelulārās matricas remodelācijā, neoangiogēzes veicināšanu un ilgstošu iekaisuma uzturēšanu, kā arī savdabīgu asins faktoru *circulus vitiosus* veidošanos, kas vērsts uz fibrozes veidošanu asins iekaisuma atbildes izsīkuma apstākļos. Tādējādi svarīgākie marķieri jaundzimušo saaugumu prognostikā un diagnostikā ir *TGF β* , *VEGF*, *HGF*, *IL-1* un *IL-4*.

ANNOTATION

Intraabdominal adhesions are fibrous connections between the abdominal organs and/or the abdominal wall. These can be acquired or inborn. Most of the acquired adhesions occur due to inflammatory processes or postoperatively. Inborn adhesions are believed to be the result of a perturbed embrional development and/or even genetically determined defects in embrionogenesis. Intraabdominal adhesions can be assymptomatic, but they also can cause dangerous complications, such as bowel obstruction. The morphopathogenesis of intraabdominal adhesions is a complex process, characterized by the accumulation of extracellular matrix, tissue hypoxia and inflammation. It was the aim of this study to determine and describe the morphopathogenic factors, accompanying intraabdominal adhesion formation and their interactions.

50 specimen from 49 patients with total or partial bowel obstruction and eight control peritoneal samples, obtained during hernioplasty, were analyzed in the study. All tissue samples were obtained from patients aged one year or younger.

Transforming growth factor β (TGF β), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor (FGF-2), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), vascular endothelial growth factor (VEGF), protein gene product 9.5 (PGP 9.5), chromogranin A (CgA), interleukin-1 alpha (IL-1 α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-7 (IL-7), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), tumour necrosis factor alpha (TNF- α), human beta defensin-2 (HBD-2), matrix metaloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metaloproteinase-2 tissue inhibitor (TIMP-2) containing structures were analyzed, using immunohistochemical methods.

Neonatal adhesions are characterized by unspecific changes, such as fibrosis and neoangiogenesis, as well as changes specific to chronic inflammation, such as mesotheliocytes and fibroblasts of modified shape, due to a phenotypic change in the cell, as well as giant cells.

Intraabdominal adhesions are characterized by an increased TGF β , VEGF, FGFR1 and decreased FGF-2, HGF, PGP 9.5, IL-1, IL-4, IL-8, TIMP-2 findings. Key factors, contributing to the formation and persistence of adhesions, are remodeling of the extracellular matrix, neoangiogenesis and persisting inflammation, that, in times of a depleted inflammatory response, results in a peculiar *circulus vitiosus*. Thus, the most significant markers in the prognosis and diagnosis of adhesions in newborns are TGF β , VEGF, HGF, IL-1 and IL-4.

SATURS

ANOTĀCIJA.....	2
ANNOTATION.....	3
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS	7
Darba aktualitāte.....	7
Darba mērķis.....	8
Darba uzdevumi.....	8
Darba hipotēze	8
Darba novitāte.....	9
Sadarbības partneri	9
Materiāli tehniskais nodrošinājums	9
Personīgais ieguldījums	9
Ētiskie aspekti.....	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Saaugumu raksturojums	10
1.1.1. Saaugumu veidi	11
1.1.2. Saaugumu ontogēnētiskie morfopatogēnētiskie mehānismi	12
1.2. Audu augšanas faktoru un to receptoru raksturojums saaugumu gadījumā	15
1.2.1. Transformējošais augšanas faktors β (<i>TGFβ</i>)	15
1.2.2. Hepatocītu augšanas faktors (<i>HGF</i>)	16
1.2.3. Bāziskais fibroblastu augšanas faktors (<i>FGF-2</i>)	16
1.2.4. Fibroblastu augšanas faktora receptors 1 (<i>FGFR1</i>)	17
1.3. Vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (<i>VEGF</i>) raksturojums saaugumu gadījumā.....	18
1.4. Difūzās neiroendokrīnās sistēmas vispārējo marķieru raksturojums saaugumu gadījumā.....	19
1.4.1. Proteīna gēnu produkts 9,5 (<i>PGP 9.5</i>)	19
1.4.2. Hromogranīns A (<i>CgA</i>)	20
1.5. Audu iekaisuma citokīnu raksturojums saaugumu gadījumā	21
1.5.1. Interleikīns-1 alfa (<i>IL-1α</i>)	21
1.5.2. Interleikīns-4 (<i>IL-4</i>)	22
1.5.3. Interleikīns-6 (<i>IL-6</i>)	22
1.5.4. Interleikīns-7 (<i>IL-7</i>)	23
1.5.5. Interleikīns-8 (<i>IL-8</i>)	24
1.5.6. Interleikīns-10 (<i>IL-10</i>)	25
1.5.7. Tumor nekrozes faktors alfa (<i>TNF-α</i>)	26
1.6. Antimikrobās aizsardzības raksturojums saaugumu gadījumā.....	27
1.7. Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru raksturojums saaugumu gadījumā.....	27
1.7.1. Matrices metaloproteināze-2 (<i>MMP-2</i>)	27
1.7.2. Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors (<i>TIMP-2</i>)	28
2. MATERIĀLS UN METODES.....	30
2.1. Morfoloģiski pētāmais materiāls	30
2.1.1. Pētījuma grupa.....	30
2.1.2. Kontroles grupa.....	34
2.2. Morfoloģiskās metodes.....	34
2.2.1. Audu materiāla fiksācija.....	34
2.2.2. Rutīnas histoloģiskā krāsošanas metode	35
2.2.3. Imūnhistokīmijas metode un reaģenti	36
2.3. Datu apstrādes metodes	38
2.3.1. Puskvantitatīvā skaitīšanas metode	39

2.3.2. Statistiskās metodes.....	39
3. REZULTĀTI	41
3.1. Morfoloģiskā atradne.....	41
3.1.1. Rutīnās histoloģijas atradne kontroles pacientiem	41
3.1.2. Rutīnās histoloģijas atradne saaugumu grupas pacientiem	41
3.2. Imūnhistoķīmiski noteikto faktoru raksturojums	42
3.2.1. Audu augšanas faktori un to receptori.....	42
3.2.2. Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (<i>VEGF</i>)	48
3.2.3. Difūzās neiroendokrīnās sistēmas vispārējie marķieri	51
3.2.4. Audu iekaisuma citokīni.....	54
3.2.5. Cilvēka beta defensīns-2 (<i>HBD-2</i>)	62
3.2.6. Audu degradācijas enzīmi un to inhibitori	65
3.3. Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru savstarpējo korelāciju izvērtēšanas dati.....	68
4. DISKUSIJA	74
5. SECINĀJUMI	87
LITERATŪRAS SARAKSTS	89
PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	106
PATEICĪBAS	109
PIELIKUMI.....	110
1. pielikums. Mikrofotogrāfijas.....	111
2. pielikums. RSU Ētikas komitejas lēmums	139

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
<i>CD</i>	<i>Cluster of differentiation</i>	Diferencējošie antigēni, imūnkompetento šūnu marķieri
<i>CgA</i>	<i>Chromogranin A</i>	Hromogranīns A
<i>FGFs</i>	<i>Fibroblast growth factors</i>	Fibroblastu augšanas faktori
<i>FGF-2</i>	<i>Basic fibroblast growth factor</i>	Bāziskais fibroblastu augšanas faktors
<i>FGFR1</i>	<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>	Fibroblastu augšanas faktoru receptors 1
<i>HBD-2</i>	<i>Human beta defensin-2</i>	Cilvēka beta defensīns-2
<i>HGF</i>	<i>Hepatocyte growth factor</i>	Hepatocītu augšanas faktors
<i>IFN-γ</i>	<i>Interferon-γ</i>	Interferons-γ
<i>IL-1</i>	<i>Interleukin-1</i>	Interleikīns-1
<i>IL-4</i>	<i>Interleukin-4</i>	Interleikīns-4
<i>IL-6</i>	<i>Interleukin-6</i>	Interleikīns-6
<i>IL-7</i>	<i>Interleukin-7</i>	Interleikīns-7
<i>IL-8</i>	<i>Interleukin-8</i>	Interleikīns-8
<i>IL-10</i>	<i>Interleukin-10</i>	Interleikīns-10
<i>MMPs</i>	<i>Matrix metalloproteinases</i>	Matrices metaloproteināzes
<i>MMP-2</i>	<i>Matrix metalloproteinase-2</i>	Matrices metaloproteināze-2
<i>PDGF</i>	<i>Platelet derived growth factor</i>	Trombocītu atvasinātais augšanas faktors
<i>PGP 9.5</i>	<i>Protein gene product 9.5</i>	Proteīna gēnu produkts 9,5
<i>TGFβ</i>	<i>Transforming growth factor beta</i>	Transformējošais augšanas faktors beta
<i>TIMPs</i>	<i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i>	Matrices metaloproteināžu audu inhibitori
<i>TIMP-2</i>	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase-2</i>	Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitors
<i>TNFα</i>	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>	Tumoru nekrozes faktors alfa
<i>VEGF</i>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Vaskulārais endotēlija augšanas faktors

IEVADS

Darba aktualitāte

Intraabdomināli saaugumi ir fibrozi savienojumi starp vēdera dobuma orgāniem un/vai vēdera dobuma orgāniem un vēdera dobuma sienu. Intraabdomināli saaugumi var būt iedzimti vai iegūti, iegūtus saaugumus iedala iekaisuma izraisītos un postoperatīvos saaugumos. Visbiežāk saaugumu izcelsmi saista ar vēderplēves bojājumu un tā patoloģisku dzīšanu (Schanaider et al., 2016; Zhang H. et al., 2016). Intraabdominālu saaugumu morfoloģiskā dzīšana ir komplekss process, kas tiek raksturots ar ekstracelulārās matricas uzkrāšanos, audu hipoksiju un iekaisuma atbildes indukciju (Christodoulidis et al., 2013; Coccolini et al., 2013).

Līdz šim visvairāk pētītais augšanas faktors saaugumu gadījumā ir transformējošais augšanas faktors beta (*TGFβ*), kurš, nomācot fibrinolīzi, regulē fibrotiskos procesus (Chegini, 2008). Ir pētīti arī citi augšanas faktori – hepatocītu augšanas faktors (*HGF*) nomāc pēcoperācijas saaugumu veidošanos (Kosaka et al., 2008), bāziskais fibroblastu augšanas faktors (*FGF-2*) samazina iekaisuma citokīnu interleikīna-1 beta (*IL-1β*) un interleikīna-6 (*IL-6*) ekspresiju (Kashpur et al., 2013), savukārt fibroblastu augšanas faktora receptora 1 (*FGFR1*) pieaugums izraisa brūču dzīšanas defektus (Meyer et al., 2012).

Saaugumu audos ir raksturīga augsta vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (*VEGF*) ekspresija (Bi et al., 2017), kas regulē angiogēnēzi un skābekļa piegādi bojātajiem audiem. Peritoneālos saaugumos ir identificētas nervu šķiedras (Buțureanu & Buțureanu, 2014), bet līdz šim nav noteikti neiroendokrīnās sistēmas vispārējie marķieri.

Joprojām tiek diskutēts par iekaisuma atbildes iesaisti intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. *IL-1* un tumoru nekrozes faktora alfa (*TNFα*) samazināšana nomāc iekaisumu un saaugumu veidošanos (Liakakos et al., 2001; Bayhan et al., 2016; Wei et al., 2016; Zhang H. et al., 2016). Interleikīns-4 (*IL-4*) aktivē fibroblastu proliferāciju, miofibroblastu diferenciāciju un kolagēna produkciju, tādējādi sekmējot fibrozes attīstību (Luzina et al., 2012). Interleikīns-8 (*IL-8*) rada fibrozi veicinošus apstākļus (Zimmermann et al., 2011) un arī *IL-6* korelē ar augstu kolagēna veidošanos un uzkrāšanos, turklāt to ievērojami vairāk izdala saaugumu fibroblasti (Vallée et al., 2017). Interleikīns-7 (*IL-7*) veicina *IL-4* un interleikīna-10 (*IL-10*) veidošanos (Shmarov et al., 2016). *IL-10* ir būtisks saaugumus ierobežojošs faktors, tā pielietošana eksperimenta dzīvniekiem sekmējusi fibrozes nomākumu (Onishi et al., 2015). Tomēr iekaisuma citokīnu mijiedarbība intraabdominālu saaugumu gadījumā nav skaidra, jo

trūkst kompleksu datu. Nav analizēta arī cilvēka beta defensīna-2 (*HBD-2*), galvenā peritoneālās membrānas defensīna, sastopamība saaugumos.

Mūsdienās ir aktuāli pētījumi par matricas metaloproteināžu un to audu inhibitoru nozīmi saaugumu gadījumā, jo balanss starp šiem enzīmiem nodrošina ekstracelulārās matricas veidošanos un degradāciju (Ucar et al., 2010). Matricas metaloproteināze-2 (*MMP-2*) tiek vērtēta kā potenciāls marķieris un mērķis fibrozes terapijā (Horejs et al., 2017).

Jāatzīmē, ka līdz šim galvenokārt pētīti postoperatīvie saaugumi pieaugušajiem vai eksperimentu dzīvniekiem, bet ļoti maz ir pētījumu par saaugumiem bērna vecumā, trūkst vadlīniju intraabdominālu saaugumu veidošanās un attīstības noteikšanai, kas savukārt ietekmē to diagnostikas iespējas un ārstēšanas taktikas izvēli. Taču mūsdienās ir iespējams izpētīt morfofotogēnēzes procesus šūnu līmenī intraabdominālu saaugumu gadījumā.

Darba mērķis

Noteikt un aprakstīt morfofotogēnētiskos faktorus, kas saistīti ar intraabdominālu saaugumu veidošanos un norisi, kā arī aprakstīt to savstarpējo mijiedarbību.

Darba uzdevumi

1. Noteikt sadalījumu šādiem morfofotogēnētiskajiem faktoriem intraabdominālu saaugumu audos:

- a) audu augšanas faktoriem un to receptoriem (*TGFβ*, *HGF*, *FGF-2*, *FGFR1*);
- b) angiogēnēzi ietekmējošiem (*VEGF*) faktoriem;
- c) difūzās neiroendokrīnās sistēmas vispārējiem marķieriem (*PGP 9.5*, *CgA*);
- d) iekaisumu regulējošiem marķieriem (*IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFα*);
- e) antimikrobās aizsardzības proteīnam (*HBD-2*);
- f) audu deģenerācijas enzīmam (*MMP-2*) un tā inhibitoram (*TIMP-2*).

2. Noteikt visu iepriekš minēto faktoru sadalījumu kontroles grupas audos.

3. Izvērtēt visu iepriekš minēto faktoru iespējamās savstarpējās korelācijas.

Darba hipotēze

Audu augšanas, deģenerācijas, fibrozi modulējošiem faktoriem un inervāciju, angiogēnēzi, iekaisumu un antimikrobo aizsardzību regulējošiem faktoriem ir predisponējoša un diagnostiska nozīme intraabdominālu saaugumu veidošanās un norises procesā.

Darba novitāte

Šajā pētījumā pirmo reizi ar imūnhistoķīmijas metodi izpētīti intraabdominālu saaugumu audi 49 pacientiem līdz viena gada vecumam. Noteikts *TGFβ*, *HGF*, *FGF-2*, *FGFR1*, *VEGF*, *PGP 9.5*, *CgA*, *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF-α*, *HBD-2*, *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos un vizualizētā atradne dokumentēta mikrofotogrāfijās. Līdz šim par saaugumiem publicētajā literatūrā pētīts vien kāds atsevišķs faktors, bet nav atrodami kompleksi dati par saaugumus ietekmējošiem/regulējošiem faktoriem. Jāatzīmē, ka līdz šim veiktajos pētījumos izmantoti dzīvnieku modeļi vai pieaugušo audi, tādēļ šī pētījuma materiāls vērtējams kā unikāls.

Sadarbības partneri

Pētījums veikts sadarbībā ar Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīniku, kur tika savākts intraabdominālu saaugumu un kontroles grupas audu materiāls. Rutīnās histoloģijas krāsošanas metode un imūnhistoķīmiskie izmeklējumi veikti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā.

Materiāli tehniskais nodrošinājums

Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorija un Morfoloģijas katedra nodrošināja nepieciešamo materiāli tehnisko bāzi audu materiāla paņemšanai, fiksēšanai, imūnhistoķīmiskai apstrādei un izmeklēšanai, kā arī mikrofotogrāfiju uzņemšanai un apstrādei.

Personīgais ieguldījums

Darba autore ir piedalījies visu pētījuma sadaļu izstrādē, veikusi imūnhistoķīmisko vizualizāciju un novērtēšanu, zinātnisko datu ieguvu, apstrādi un to statistisko analīzi. Autore ir sarakstījusi šo darbu un ir visu darbā iekļauto mikrofotogrāfiju autore.

Ētiskie aspekti

Pētījums ir veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju un Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas 2007. gada 10. maija lēmumu (sk. 2. pielikumu).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Saaugumu raksturojums

Peritoneāli saaugumi tiek definēti kā patoloģiski fibrozi savienojumi, kas saista vēdera dobuma orgānus savā starpā vai ar vēdera dobuma sienu (Braun & Diamond, 2014). Intraabdomināli saaugumi veidojas 93–100% gadījumu pēc augšējās laparotomijas un 67–93% gadījumu pēc apakšējās laparotomijas. Atkārtota ķirurģiska iejaukšanās nepieciešama 15–18% šādu gadījumu (Ouaissi et al., 2012). Saaugumi konstatēti arī 28% autopsiju, kurās anamnēzes datos nav bijušas ķirurģiskas manipulācijas (Weibel & Majno, 1973).

Vēsturiski tika uzskatīts, ka saaugumi sastāv no nefunkcionāliem rētaudiem, taču vēlāk konstatēts, ka saaugumi var būt labi vaskularizēti, dinamiska struktūra. Saaugumos konstatētas gan mielinētas, gan nemielinētas nervu šķiedras un aptuveni trešdaļā saaugumu skaidri iezīmējas gludo miocītu sakopojumi (Herrick et al., 2000). Saaugumi var būt plāni plēvveidīgi saistaudu veidojumi, biezas fibrozas struktūras ar asinsvadiem un nerviem vai tieši savienojumi starp divām orgānu virsmām. Tipiski intraabdomināli saaugumi lokalizējas starp taukplēvi, tievo un resno zarnu un vēdera dobuma sienu (Coccolini et al., 2013).

Daļa saaugumu var būt asimptomātiski, bet tie var radīt arī nopietnas komplikācijas. Visbīstamākā saaugumu komplikācija ir intestināla obstrukcija, kas veido 40% gadījumu no visiem zarnu obstrukciju gadījumiem un pat 60–70% no tievo zarnu obstrukciju gadījumiem (Ellis, 1997). Obstrukcijas gadījumā mortalitātes rādītāji sasniedz 3–13% (Fortin et al., 2015). Pediatriskiem pacientiem saaugumu izraisīta zarnu obstrukcija ir sastopama biežāk nekā pieaugušajiem. Astoniem procentiem jaundzimušo, kuriem veiktas abdominālas operācijas, nākotnē ir nepieciešama laparotomija šīs komplikācijas koriģēšanai (Liakakos et al., 2001). Klīniskās manifestācijas iedzimtu saaugumu gadījumā variē no vieglas klīniskas simptomātikas līdz pat zarnu strangulācijai, kas prasa neatliekamu ķirurģisku iejaukšanos (Yang et al., 2016).

Saaugumi var ierosināt hroniskas abdominālas vai iegurnā sāpes (Coccolini et al., 2013). Iegurnā sāpju saistība ar saaugumiem ir diskutabla, turklāt saaugumu lizēšana parasti neatvieglo sāpes (Maciver et al., 2011). Lai gan pastāv uzskats, ka saaugumi rada sāpes netieši, ierobežojot organu mobilitāti un tādējādi stimulējot iestiepuma receptorus gludajā muskulatūrā blakus esošajos orgānos vai vēdera sienā, tomēr atklāts, ka saaugumos esošās nervu šķiedras var būt tieši iesaistītas sāpju stimulu ģenerēšanā (Buțureanu & Buțureanu, 2014).

Peritoneāli saaugumi ir galvenais iemesls sekundārai sieviešu neauglībai (Maciver et al., 2011). Intraabdomināli saaugumi paaugstina turpmāko operāciju sarežģītību, to pārdalīšana pagarina operācijas laiku un anestēzijas ilgumu. Saaugumu atdalīšana rada papildu asins zuduma un iekšējo orgānu bojājuma risku (Ergul & Korukluoglu, 2008).

1.1.1. Saaugumu veidi

Intraabdomināli saaugumi var būt **iedzimti** vai **iegūti**. Iedzimtu saaugumu izcelsme ir saistāma ar vēdera dobuma embrionālās attīstības traucējumiem un/vai pat ar embriogēnēzes ģenētisku defektu. Iedzimti saaugumi var būt infekciozo aģentu intrauterīnas iedarbības vai išēmisku notikumu rezultāts (Yang et al., 2016). Autopsiju datus saaugumi konstatēti katram ceturtajam no mirušajiem, kuriem dzīves laikā nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas (Weibel & Majno, 1973). Daļa no tiem varētu būt iedzimti, taču lielāko daļu skaidro ar iekaisuma procesiem – peritonītu, endometriozi – vai staru terapijas ietekmi (Brüggmann et al., 2010).

Iegūtos saaugumus iedala **iekaisuma izraisītos** un **postoperatīvos** saaugumos. Iekaisuma izraisīti saaugumi var attīstīties pēc tādiem intraabdomināliem procesiem kā apendicīts, akūts holecistīts, akūts divertikulīts, iegurņa iekaisuma slimība, kā arī pēc intrauterīnas kontraceptīvās ierīces lietošanas (Fortin et al., 2015). Nav zināmas proporcijas starp saaugumu veidiem, taču kā biežākais veids tiek aprakstīti postoperatīvie saaugumi (Liakakos et al., 2001). Postoperatīvu intraabdominālu saaugumu veidošanās ir visbiežākā komplikācija pēc intraabdominālām operācijām (Bi et al., 2017).

Postoperatīvos saaugumus galvenokārt iedala divos tipos. 1. tips jeb *de novo* saaugumi rodas vietās, kur iepriekš nav bijuši saaugumi, 2. tips jeb reformētie saaugumi – vietās, kur iepriekš jau bijuši saaugumi.

Abus tipus iedala apakšgrupās:

- 1A apakšgrupa – vietās, kur iepriekš nav bijuši saaugumi un nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas;
- 1B apakšgrupa – vietās, kur iepriekš nav bijuši saaugumi, bet ir veiktas ķirurģiskas manipulācijas;
- 2A apakšgrupa – vietās, kur jau iepriekš bijuši saaugumi un nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas, izņemot saaugumu lizēšanu;
- 2B apakšgrupa – vietās, kur jau iepriekš bijuši saaugumi un veiktas ķirurģiskas manipulācijas (Alpay et al., 2008; Braun & Diamond, 2014).

Taču ir arī mēģinājumi saaugumus klasificēt trīs galvenajās grupās:

- saaugumi, kas veidojušies *de novo* (vietās, kur nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas);
- saaugumi, kas veidojušies ķirurģisko manipulāciju vietās;
- saaugumi, kas veidojušies iepriekšējo saaugumu lizēšanas vietās (Coccolini et al., 2013).

Visbeidzot, saaugumus operācijas laikā var arī kvantificēt, ņemot vērā saaugumu tipu, apjomu un anatomisko lokalizāciju (Braun & Diamond, 2014).

1.1.2. Saaugumu ontogēnētiskie morfoloģiskie mehānismi

Saaugumu veidošanās ir komplicēts process, ko visbiežāk saista ar peritoneālu bojājumu, tā patoloģisku dzīšanas procesu, izteiktu ekstracelulārās matricas uzkrāšanos un iekaisuma atbildes reakciju (Schneider et al., 2016; Zhang H. et al., 2016). Peritoneāls bojājums var rasties pēc ķirurģiskām manipulācijām, traumām, iekaisuma, infekcijām vai svešķermeņiem (Alpay et al., 2008). Faktori, kas var bojāt vēderplēvi perioperatīvi, ietver ķirurģisko traumu (incīziju, piededzināšanu, šuvju uzlikšanu), išēmiju, infekciju, svešķermeņu (talks un pūderis no cimdiem, šķiedras no vienreiz lietojamiem papīra materiāliem) vai zarnu satura ietekmi (Fortin et al., 2015).

Iedzimtus intraabdominālus saaugumus saista ar vēdera dobuma embrionālās attīstības traucējumiem, intrauterīnu saskari ar infekciozajiem aģentiem vai išēmiskiem notikumiem (Yang et al., 2016). Piemēram, dzeltenuma eja, kas savieno embrionālo viduszarnu ar dzeltenuma maisu, 6. embrionālās attīstības nedēļā sāk slēgties. Dzeltenuma ejas nepilnīgu regresiju saista ar saaugumu attīstību, jo veidojas saites starp līkumainās zarnas (*ileum*) distālo daļu un nabas apvidu (Sun C. et al., 2012; Wettasinghe et al., 2016). Bez iepriekšminētā arī viduszarnas rotācijas traucējumi embrionālās attīstības laikā var radīt visdažādāko zarnu cilpu novietojumu un fiksāciju (Soffers et al., 2015).

Intraabdominālu saaugumu patoģenēzē ir iesaistīti vairāki būtiski procesi:

- fibrinolītiskās kaskādes un ekstracelulārās matricas degradācijas sistēmas inhibīcija;
- iekaisuma atbildes indukcija, iesaistot citokīnu un transformējošā augšanas faktora beta (*TGFβ*) produkciju;
- audu hipoksija un tā rezultātā pastiprinātā vaskulāra endoteliālā augšanas faktora (*VEGF*) sekrēcija, kas savukārt veicina kolagēna veidošanos un angiogēnēzi (Christodoulidis et al., 2013; Coccolini et al., 2013).

Normāls peritoneālo brūču dzīšanas process ietver dažādus notikumus, ieskaitot iekaisumu, angiogēnēzi, šūnu migrāciju, ekstracelulāras matricē pārveidi (Braun & Diamond, 2014). Intraabdominālo saaugumu izcelsme tiek saistīta ar novirzēm peritoneālo brūču dzīšanas procesā. Peritoneālam bojājumam seko kapilāra asiņošana, no stromas tuklajām šūnām tiek atbrīvotas tādas vielas kā histamīns, kinīni, kas palielina asinsvadu caurlaidību un līdz ar to fibrinogēna eksudāciju (Alpay et al., 2008). Bojājuma vietā no fibrinogēna veidojas fibrīna monomērs, tad šķīstošs fibrīna polimērs, kas tālāk pārveidojas par nešķīstošu fibrīna polimēru. Fibrīna polimērs mijiedarbojas ar proteīniem, ieskaitot fibronektīnu, un veido fibrīna gēla matrici, kas veido fibrīna saites starp ievainotajiem apvidiem. Šī matrice ietver leukocītus, eritrocītus, trombocītus, endoteliocītus, epiteliocītus, tuklās šūnas un šūnu atliekas. Divām bojātām vēderplēves virsmām nonākot saskarē, kamēr tās klātas ar fibrīna gēla matrici, var veidoties saaugums ne tikai ķirurģisko manipulāciju laikā, bet arī turpmākās trīs līdz piecas dienas (Liakakos et al., 2001).

Vienlaicīgi ar fibrīna matricē veidošanos sākas fibrinolīze. Fizioloģiska fibrinolītiskā aktivitāte ir bāzēta uz urokināzei līdzīgā plazminogēna aktivatora un audu plazminogēna aktivatora sintēzi, kas tālāk atbrīvo plazmīnu no plazminogēna (Alpay et al., 2008). Audu plazminogēna aktivators ir atbildīgs par plazmīna veidošanos 95% peritoneāla bojājuma gadījumā. Plazmīns ir aktīva serīna proteāze, kas degradē fibrīna polimērus, ekstracelulārās matricē un bazālās membrānas komponentus, aktivē citas proteāzes, piemēram, matricē metaloproteināzes (*MMPs*) (Maciver et al., 2011). Saaugumu veidošanās ir izskaidrojama ar patoloģisku peritoneālās fibrinolīzes kapacitātes samazināšanos. Fibrinolīzes traucējumi var būt mezotēlija destruktijas rezultāts hipoksijas, traumas, brīvo radikāļu vai bakteriālas infekcijas dēļ, kā arī palielinātas fibrinolīzes antagonistu sintēzes rezultāts (Brüggmann et al., 2010). Plazminogēna aktivatora inhibitors kavē plazminogēna aktivatoru atbrīvojot plazmīnu, kas ir iemesls samazinātai fibrīna degradēšanas spējai (Holmdahl et al., 1996). Zināms, ka ķirurģisko manipulāciju vai iekaisuma radītu bojājumu vietās dramatiski pieaug plazminogēna aktivatora inhibitora līmenis (Liakakos et al., 2001).

Traucēts fibrinolīzes līdzsvars veicina fibrinozu masu veidošanos, līdz ar to proliferējošie fibroblasti pārņem šo apvidu un veicina ekstracelulārās matricē uzkrāšanos, ierosinot saaugumu veidošanos (Buțureanu & Buțureanu, 2014). Fibrīna matrici pārklāj mezotēlijs, to stabilizē saistaudi, turklāt šāda struktūra satur arteriolas, vēnulas, kapilārus un nervu šķiedras (Brüggmann et al., 2010). Mezoteliocīti atbrīvo augšanas faktorus, piemēram, *TGFβ* un bāzisko fibroblastu augšanas faktoru (*FGF-2*), kas regulē saaugumu veidošanās procesu (Kitamura et al., 2014).

Saaugumu veidošanās procesā iesaistīti arī iekaisuma faktori. Iekaisumam ir būtiska nozīme postoperatīvo intraabdominālo saaugumu patoģenēzē (Bi et al., 2017). Piemēram, pirmā morfoloģiskā reakcija pēc seroza bojājuma ir bieza fibrīna slāņa veidošanās, kas tālāko 12 stundu laikā tiek infiltrēts ar neitrofilajiem leikocītiem (Brochhausen et al., 2012). Peritoneālā bojājuma vietā esošie makrofāgi sintezē un atbrīvo tādas vielas kā ciklooksigenāzes un lipooksigenāzes metabolītus, plazminogēna aktivatoru, plazminogēna aktivatora inhibitoru, kolagenāzes, elastāzi, interleikīnu-1 (*IL-1*), interleikīnu-6 (*IL-6*), tumora nekrozes faktoru alfa (*TNF α*), leikotriēnu B₄, prostaglandīnu E₂ (Ergul & Korukluoglu, 2008). Makrofāgu atbrīvotie augšanas faktori veicina hemotaksi, mitogēno un angiogēno aktivitāti (Basbug et al., 2011).

Ir pierādījumi, ka fibroblastiem ir noteicošā nozīme saaugumu nobriešanā. Fibroblastu daudzums pieaug otrajā nedēļā pēc bojājuma, kam seko asinsvadu un saistaudu veidošanās. Interesanti, ka fibroblasti, kas izolēti no normālas vēderplēves un no saaugumiem, fenotipiski ievērojami atšķiras (Maciver et al., 2011). Saaugumu fibroblasti ir miofibroblasti ar gludo miocītu un arī fibroblastu pazīmēm. Normālas dzīšanas laikā miofibroblasti apoptotiski iet bojā, bet patoloģiski procesi var sekmēt miofibroblastu izdzīvošanu, kas veicina rētu veidošanos (Braun & Diamond, 2014). Būtiski, ka normāla fenotipa fibroblastu pārveidi par saaugumu fenotipu inducē hipoksija (Ambler et al., 2012). Salīdzinot ar normālas vēderplēves fibroblastiem, saaugumu fibroblastiem ir raksturīgs zemāks slāpekļa oksīda līmenis, samazināta attiecība starp audu plazminogēna aktivatora un plazminogēna aktivatora inhibitora līmeni, samazināta apoptoze hipoksijas apstākļos un samazināta *MMP* un matricas metaloproteināžu audu inhibitoru (*TIMP*) attiecība (Braun & Diamond, 2014). Vienlaicīgi fibroblasti nodrošina ievērojamu I tipa kolagēna, ciklooksigenāzes-2, *TGF β 1*, *IL-6* un *TNF α* līmeņa pieaugumu (Buțureanu & Buțureanu, 2014). *TGF β* var tieši inducēt fibroblastu diferencēšanos kolagēnu sekretējošajos miofibroblastos, kas sekmē fibroģenēzi (Schanaider et al., 2016).

Saaugumu veidošanos var uzskatīt arī par išēmisku slimību. Audu išēmija inducē saaugumu veidošanos, jo vēderplēve zaudē spēju lizēt fibrīnu. Savukārt pašu išēmiju inducē koagulācija, liģēšana, devaskularizācija (Ergul & Korukluoglu, 2008).

1.2. Audu augšanas faktoru un to receptoru raksturojums saaugumu gadījumā

1.2.1. Transformējošais augšanas faktors β (*TGF β*)

TGF β pieder citokīnu ģimenei, kurā iekļautas trīs *TGF β* izoformas (*TGF β 1*, *TGF β 2*, *TGF β 3*), pieci aktivīni un astoņi kaulu morfoģenētiskie proteīni (Chegini, 2008). *TGF β* regulē šūnu proliferāciju un diferenciāciju, embrionālo attīstību, brūču dzīšanu un angiogēzi (Blobe et al., 2000). Tieši *TGF β* ir visvairāk pētītais citokīns saaugumu attīstības gadījumā un tiek vērtēts kā galvenais fibrotiskā procesa mediators (Chegini, 2008).

TGF β ir nozīme miofibroblastu aktivācijā, ekstracelulārās matricē sintēzē, koagulācijas regulācijā un fibrīna veidošanā (Bianchi et al., 2016), tas stimulē ekstracelulārās matricē proteīnu un šūnu saistīšanās proteīnu (kolagēnu, fibronektīnu, integrīnu) sintēzi, vienlaikus samazinot to enzīmu produkciju, kuri degradē ekstracelulāro matrici (kolagenāzes, heparināze, stromelizīns) (Blobe et al., 2000). *TGF β* sekmē arī plazminogēna aktivatora inhibitora-1 izdalīšanu, tādējādi tiek nomākts plazminogēna aktivators un kavēta fibrinolīze (Braun & Diamond, 2014).

TGF β producē dažāda veida šūnas. Saaugumos galvenie šī faktora producētāji ir mezoteliocīti un fibroblasti. Saaugumu fibroblasti producē lielāku *TGF β* un ekstracelulārās matricē molekulu daudzumu, salīdzinot ar fibroblastiem, kas izolēti no veselas vēderplēves (Saed, Kruger et al., 2004). T šūnu producētais *TGF β 1* iesaistās fibrozes procesā caur *IL-10* signālceļu, kas nomāc iekaisuma procesu. Savukārt makrofāgu producētais *TGF β 1* darbojas tipiski, proti, veicina fibrozes attīstību (Wynn & Barron, 2010).

Pacientiem ar saaugumiem novērots paaugstināts *TGF β* līmenis saaugumu audos un peritoneālā šķīdumā (Chegini, 2008). Pacientiem ar plašākiem saaugumiem *TGF β* peritoneālā koncentrācija ir augstāka (Torres et al., 2017). *TGF β* pārprodukcija korelē ar audu fibrozes un saaugumu veidošanos. Savukārt šī faktora aktivitātes inhibīcija reducē saaugumu veidošanos. Piemēram, grelīns inhibē *TGF β* signālceļus, kas kavē fibroblastu diferenciāciju par miofibroblastiem (Bianchi et al., 2016).

Kaut gan *TGF β* ir bieži aprakstīts faktors saaugumos pieaugušo populācijā vai eksperimenta dzīvnieku modeļos, tomēr joprojām nav skaidra šī faktora loma saaugumu veidošanās un attīstības mehānismā bērniem, it īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

1.2.2. Hepatocītu augšanas faktors (*HGF*)

HGF pirmo reizi konstatēts 1986. gadā daļēji hepatektomizētu žurku serumā. *HGF*, saukts arī par hepatotropīnu, ir heterodimēriskā molekula, kas sastāv no 69-kDa alfa subvienības un 34-kDa beta subvienības (Matsumoto & Nakamura, 1992). *HGF* ekspresē dažādas šūnas, ieskaitot makrofāģus, fibroblastus un epitēlija šūnas (Birukova et al., 2009). *HGF* nodrošina organoprotektīvus efektus, novēršot apoptozi un bloķējot iekaisuma signālus (Nakamura & Mizuno, 2010).

HGF, līdzīgi kā *VEGF* un *FGF-2*, ir angiogēna aktivitāte. Lai gan *HGF* inducē angiogēnēzi neatkarīgi no *VEGF*, abi faktori var darboties arī sinerģiski (Gerritsen et al., 2003). *VEGF* un *HGF* kombinācija nodrošina vēl precīzāku šūnu migrāciju regulējošo signālmolekulu kontroli un neovaskularizāciju, tādējādi mazinot lokāli radušos hipoksiju (Sulpice et al., 2009). *VEGF* palielina arī asinsvadu caurlaidību un rada tūsku, savukārt *HGF* inhibē asinsvadu caurlaidības palielināšanos (Nakamura & Mizuno, 2010).

Tirozīna kināzes receptors, zināms arī kā c-Met, ir *HGF* receptors. Fibroblastos *HGF* saistīšanās ar šo receptoru antagonizē *TGFβ1* un angiotenzīna II darbību, tādējādi novēršot fibrozi (Gallo et al., 2015). Papildus tam *HGF* inhibē citu fibrozi veicinošo citokīnu efektus – *PDGF* mediēto miofibroblastu pārprodukciju, saistaudu augšanas faktora inducēto rētošanos un monocītu hemoatraktantu peptīda-1 mediēto iekaisumu (Nakamura & Mizuno, 2010). *HGF* ir arī preventīvs faktors peritoneālās fibrozes novēršanai (Kitamura et al., 2014).

HGF spēcīgi inhibē saaugumu veidošanos, samazinot *IFN-γ* produkciju, kas varētu būt būtiskākā pēcoperācijas saaugumu novēršanai (Kosaka et al., 2008). Zināms, ka *IFN-γ* ir galvenā abdominālos saaugumus formējoša molekula pelēm pēc hepatektomijas. *IFN-γ* regulē plazminogēna aktivatora inhibitora-1 pārsvaru pār audu plazminogēna aktivatoru, kas ir galvenie fibrinolītisko aktivitāti noteicošie faktori. Jādomā, ka šie mehānismi līdzīgi ir iesaistīti arī saaugumu regulācijā cilvēka audos (Ohashi et al., 2014).

Nemot vērā literatūras datus, joprojām *HGF* nozīme un darbības mehānismi saaugumu audos bērniem, it īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem, nav zināmi.

1.2.3. Bāziskais fibroblastu augšanas faktors (*FGF-2*)

FGF-2, literatūrā aprakstīts arī kā *bFGF*, ir heparīnu saistoša molekula, ko pirmo reizi izdalīja no liellopu hipofīzes. Faktors tika aprakstīts kā potenciāls neiroektodermālas un mezodermālas izcelsmes šūnu mitogēns, kā arī aprakstīta tika tā angiogēnā aktivitāte (Gautschi et al., 1986). *FGF-2* pieder *FGFs* ģimenei, kurā ietilpst 23 faktori (apzīmē *FGF-1*

līdz *FGF-23*). *FGF-2* eksistē divas izoformas, kas atšķiras pēc molekulārsvara (vieglā izoforma 18kDa un smagā izoforma 20-34kDa). Visi *FGFs* ģimenes faktori ir līdzīgi pēc uzbūves un tie darbojas, saistoties ar plazmatiskās membrānas tirozīna kināzes receptoriem (*FGFR1* līdz *FGFR4*) (Kardami et al., 2007).

FGF-2 atrodams lielākajā daļā audu, lielākoties ekstracelulārajā telpā un citosolā, turklāt tā līmenis ir relatīvi augstāks labi vaskularizētos orgānos. *FGF-2* izdale pieaug stresa ietekmē, ieskaitot hipoksiju un išēmiju, kā arī pēc angiotenzīna II un adrenerģiskas stimulācijas (Kardami et al., 2007). Arī iekaisuma šūnas, ieskaitot makrofāģus, CD4+ un CD8+ T limfocītus un tuklās šūnas, var izdalīt *FGF-2*. Šūnu bojājums, neoplastiska transformācija un iekaisuma mediatoru aktivē *FGF-2* sintēzi endoteliocītos un veicina tā atbrīvošanu (Presta et al., 2009).

FGF-2 ir būtisks gandrīz visu orgānu attīstībā, remodelācijā un slimību skartos audos (Nugent & Iozzo, 2000). *FGF-2* ir angiogēns faktors, kas uzlabo endoteliocītu izdzīvošanas spējas, proliferāciju un migrāciju (Li D. et al., 2016). Tas regulē kadherīnu un integrīnu izdalīšanu un sekmē asinsvadu nobriešanu (Presta et al., 2009). *FGF-2* un *VEGF* katrs darbojas atsevišķi, taču *VEGF* ekspresija var inducēt *FGF-2* ekspresiju un otrādi. Abi faktori darbojas sinerģiski, nodrošinot neovaskularizāciju (Li D. et al., 2016).

FGF-2 līmeņa paaugstināšanos atrod hroniska iekaisuma skartos audos (Zittermann & Issekutz, 2006). *FGF-2* terapija samazina iekaisuma citokīnu, ieskaitot *IL-1β* un *IL-6*, ekspresiju (Kashpur et al., 2013).

Zināms, ka *FGF-2* ir nozīmīgs arī orgānu reģenerācijā un brūču dzīšanā (Kashpur, et al., 2013). *FGF-2* terapeitiska pielietošana ādas brūcēs mazina granulāciju audu veidošanos un rētošanos (Akasaka et al., 2010). Samazinātu rētu veidošanos saista ar *FGF-2* ierosinātu I tipa kolagēna mazināšanos un matricas metaloproteināzes-1 daudzuma pieaugumu, ko sekmē *FGF-2* signāli (Kashpur et al., 2013). Visbeidzot, *FGF-2* ir nozīmīgs faktors pluripotentu cilmes šūnu izdzīvošanai, proliferācijai un pašatjaunošanai (Kole et al., 2017).

Kaut arī veikti daudzskaitlīgi pētījumi par *FGF-2*, vēl joprojām nav noteikts šī faktora relatīvais sadalījums saaugumu audos un tā nozīme saaugumu attīstībā un remodelācijā.

1.2.4. Fibroblastu augšanas faktora receptors 1 (*FGFR1*)

FGFs ģimenes faktori darbojas, saistoties un/vai aktivējot kādu no četriem tirozīna kināzes receptoriem, ko apzīmē *FGFR1* līdz *FGFR4* (Meyer et al., 2012). *FGF-2* aktivē *FGFR1* sadarbībā ar heparīnu vai heparāna sulfātu saturošu proteoglikānu (Woodbury & Ikezu, 2014). *FGFs* savienošanās ar receptoru izraisa intracelulārā tirozīna fosforilēšanos.

Pēdējais savukārt iesaistās tālākos signālceļos un regulē šūnu proliferāciju, diferenciāciju, anti-apoptozi un angiogēzi (Pu et al., 2017).

visaugstākais *FGFR1* līmenis vērojams endoteliocītos (Duan et al., 1992). Šī receptora ekspresiju kontrolē tādi iekaisuma un imūnās atbildes mediatori kā *INF-γ*, *TNF-α* un *IL-1β*. *TGF β* signālceļa aktivācija, iekaisums, kā arī asinsvadu patoloģija tiek saistīta ar *FGFR1* zudumu (Chen P. Y. et al., 2014).

FGF/FGFR nodrošina fizioloģiskās un patoloģiskās norises, ieskaitot embrionālo attīstību, audu augšanu un remodelāciju, iekaisumu, tumoru augšanu, vaskularizāciju (Dell'era et al., 2003). *FGFR1* signālceļš inducē embrionālo un mezenhimālo cilmes šūnu proliferāciju. *FGF-2* saistīšanās ar *FGFR1* kontrolē mezenhimālo cilmes šūnu fenotipu (Dombrowski et al., 2013). *FGFR1* aktivācija veicina arī katabolisma procesus un vienlaicīgi apgrūtina anabolismu (Yan et al., 2011). *FGFR1* iztrūkums izraisa brūču dzīšanas defektus (Meyer et al., 2012).

Pētījumu rezultāti norāda, ka *FGFR1* aktivācija *FGF-2* ietekmē ir nozīmīga audu augšanā un remodelācijā, tomēr šī kompleksa veidošanās un atsevišķa *FGFR1* klātbūtne saaugumu audos nav noteikta.

1.3. Vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (*VEGF*) raksturojums saaugumu gadījumā

Angiogēze ir fundamentāls process iekaisuma, brūču dzīšanas, kā arī intraperitoneālo saaugumu formēšanas gadījumā. Angiogēzi regulē faktori, kas atrodami ekstracelulārajā matricē, tostarp arī *VEGF* (Basbug et al., 2011). *VEGF* ir dimēriskais proteīns, kas darbojas kā spēcīgs endoteliocītu mitogēns (Braun & Diamond, 2014).

Peritoneālo asinsvadu endoteliocīti un mezoteliocīti producē *VEGF* (Basbug et al., 2011). Šis faktors palielina vēderplēves asinsvadu caurlaidību, nodrošina vazodilatāciju un neoangioģēzi (Mandl-Weber et al., 2002). *VEGF* nepieciešams vaskulārai remodelācijai audu atjaunošanas laikā, kas seko pēc iekaisuma vai bojājuma (Wu et al., 2010). Bojājuma gadījumā *VEGF* sekmē ar fibrīnu bagātas matricas izgulsnēšanos, kam seko šūnu migrācija un proliferācija. Tādējādi *VEGF* ir centrālais aģents peritoneālo saaugumu formēšanā (Basbug et al., 2011) un parasti saaugumu audos vērojama augsta *VEGF* ekspresija (Bi et al., 2017).

Arī fibroblasti un makrofāgi izdala *VEGF* un tā receptorus. Fibroblasti spēj uzglabāt *VEGF* latentā stāvoklī un izmantot tad, kad jānodrošina neatliekama angiogēze (Ito et al., 2007). Fibroproliferatīvu stāvokļu gadījumā arī makrofāgi producē *VEGF*, kas izteikti palielinās hipoksijas gadījumā, īpaši pēc šūnu aktivācijas ar *IFN-γ* (Xiong et al., 1998) vai laktātu ietekmē (Braun & Diamond, 2014). Tomēr pastiprināta *VEGF* produkcija peritoneālo

saaugumu gadījumā raksturojama kā kompensators mehānisms, kas regulē angiogēzi, lai nodrošinātu barības vielas un skābekli bojātajiem audiem (Rout et al., 2000).

Eksperimenta dzīvnieku modeļos intraperitoneāla *VEGF* antivielu pielietošana samazinājusi saaugumu veidošanos (Saltzman et al., 1996).

Balstoties uz minētajiem pētījumiem, ir skaidrs, ka *VEGF* ir nozīmīgs angiogēzi veicinošs faktors, tomēr nevaram spriest par šī faktora lomu intraabdominālos saaugumos bērniem, it īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem, jo līdz šim literatūrā šādi dati nav raksturoti.

1.4. Difūzās neuroendokrīnās sistēmas vispārējo marķieru raksturojums saaugumu gadījumā

Intraabdominālu saaugumu invāzija un difūzās neuroendokrīnās sistēmas iesaiste fibrotiskos procesos ir maz pētīta. Lai gan veikti plaši pētījumi par proteīna gēnu produktu 9,5 (*PGP 9.5*) un hromogranīnu A (*CgA*) dažāda veida audos, šo faktoru atradne intraabdominālos saaugumos bērniem nav aprakstīta.

1.4.1. Proteīna gēnu produkts 9,5 (*PGP 9.5*)

Proteīna gēnu produkts 9,5 (*PGP 9.5*) jeb ubikvintīna karboksil-terminālā hidrolāze 1 tā agrīnā izpētes laikā tika definēts kā “smadzeņu specifisks proteīns”. Galvenās proteīna lokalizācijas vietas ir neironi un difūzās neuroendokrīnās sistēmas šūnas (Thompson et al., 1983; Doran et al., 1983). Precizēts, ka *PGP 9.5* veido aptuveni 5–10% no nervu šūnu citoplazmā esošajiem proteīniem (Day & Thompson, 2010). Tomēr ubikvintīna sistēma ir centrālais regulators gandrīz visiem celulārajiem procesiem, jo tā kontrolē proteīnu aktivitāti (Bishop et al., 2016).

Dokumentēta *PGP 9.5* izdale distālo nieru kanāliņu epitēlijā, spermatogonijās, Leidiga šūnās, ovocītos, prostatas sekretorajā epitēlijā, sēklas izsviedējvada šūnās, sēklinieka piedēkļa šūnās, melanocītos, Merkeļa šūnās un ādas fibroblastos (Campbell et al., 2003). *PGP 9.5* novērots granulāciju audu fibroblastos brūču dzīšanas laikā (Olerud et al., 1998). Mūsdienās aprakstīta arī *PGP 9.5* regulatora loma aknu miofibroblastu proliferācijā. Interesanti, ka farmakoloģiska šī proteīna inhibēšana bloķē miofibroblastu proliferāciju un progresējošu fibrozi aknu bojājumu gadījumā (Wilson et al., 2015).

Līdz šim nav aprakstīta *PGP 9.5* atradne bērnu intraabdominālu saaugumu audos, taču kopumā peritoneālos saaugumos ir identificētas nervu šķiedras (Buțureanu & Buțureanu, 2014). Lielākā daļa nervu šķiedru (gan mielinētas, gan nemielinētas) lokalizējas blakus

asinsvadiem un galvenokārt iet paralēli saaugumu garenasij. Nervu šķiedru saiknei ar asinsvadiem varētu būt nozīme nervu šķiedru iesaistīšanā saaugumos, taču nervu šķiedru neatkarīga atrodne no asinsvadiem liecina, ka to augšanu ietekmē arī citi faktori, piemēram, hemotaktiskie iekaisuma mediatoru (Sulaiman et al., 2001).

1.4.2. Hromogranīns A (CgA)

Hromogranīns A (CgA) ir glikoproteīns, kas pieder regulatoro hromogranīnu/sekretogranīnu ģimenei. Tas ir atrasts neironu un neuroendokrīnās sistēmas šūnu sekretorajās granulās (Corti, 2010). CgA nosaukts pēc tā primārās atklāšanas vietas – virsnieru serdes šūnu hromafīnajiem pūslīšiem, kas satur kateholamīnus. Turklāt hromogranīna ekspresija korelē ar neuroendokrīno šūnu sekretoru pūslīšu daudzumu (Gut et al., 2016).

Jau sākotnēji tika aprakstītas vairākas hromogranīnu/sekretogranīnu funkcijas: sekrēciju regulējošo peptīdu šķīrošana un iepakojšana, sekretoru granulu satura organizēšana. Šie faktori darbojas kā nesējproteīni regulatorajiem peptīdiem pēc sekrēcijas, kā regulatoro peptīdu priekšteči, kā arī kā proteīni, kuriem pašiem piemīt bioloģiskā aktivitāte (Benedum et al., 1986). CgA ir galvenais šķīstošais proteīns, kas tiek uzglabāts un atbrīvots kopā ar kateholamīniem (D'amico et al., 2014). Atšķēlot specifiskas komponentes, CgA funkcionē kā hormonu priekštecis un iesaistās bioloģiski aktīvu peptīdu veidošanā (Louthan, 2011). No CgA veidojās: vazostatīns I, kam piemīt adrenerģiska aktivitāte; parastatīns, kas inhibē paratiroīdā hormona sekrēciju, atbildot uz zemu kalcija līmeni asinīs; pankreastatīns, kas uzrāda spēcīgu insulīna sekrēciju nomācošu efektu; katestatīns, kas inhibē kateholamīnu sekrēciju no hromafīnajām šūnām (Gut et al., 2016).

CgA var producēt arī kardiomiocīti, keratinocīti un granulocīti. Palielināts cirkulējošā CgA līmenis noteikts pacientiem ar audzējiem, sirds mazspēju, hipertensiju, atrofisku gastrītu, nieru mazspēju, reimatoīdo artrītu, sepsi un citām iekaisuma slimībām (Corti & Ferrero, 2012).

CgA un tā N gala fragments vazostatīns-1 ir nozīmīgs endoteliālās barjeras nodrošināšanā, jo pasargā endotēlija šūnas no šūnu kontaktu izjaukšanas, starpšūnu spraugu veidošanās un vaskulāras noplūdes, ko ierosina *TNF α* . CgA arī inhibē *VEGF* inducētu endotēlija caurlaidības palielināšanos. Papildus augstākminētajam, vazostatīns-1 var inhibēt arī citus *VEGF* ierosinātus endoteliocītu efektus, piemēram, šūnu proliferāciju, motilitāti, migrāciju un kapilāru veidošanos (Veschini et al., 2011; Crippa et al., 2013; Maestroni et al., 2015). Savukārt CgA fragments katestatīns no C gala var ierosināt *FGF-2* atbrīvošanos no

endoteliocītiem, sekmējot angiogēnēzi. *CgA* līmeņa maiņa var aktivēt angiogēnēzi brūču dzīšanas, audzēju un citu angiogēnēzes atkarīgu stāvokļu gadījumos (Crippa et al., 2013).

1.5. Audu iekaisuma citokīnu raksturojums saaugumu gadījumā

Līdz šim iekaisuma citokīnu izpēte intraabdominālos saaugumos veikta atsevišķu faktoru veidā, tomēr nav sistematizētu datu par iekaisuma un pretiekaisuma citokīnu atradni un relatīvo sadalījumu saaugumos un vēl jo vairāk, zīdaiņu un jaundzimušo saaugumu audos.

1.5.1. Interleikīns-1 alfa (*IL-1α*)

Interleikīns-1 (*IL-1*) sākotnēji tika saukts par limfocītus aktivējošo faktoru, jo saskarē ar specifiskiem antigēniem ierosināja T limfocītu veidošanos (Duff & Durum, 1983). *IL-1* ģimenē ietilpst 11 citokīni, kas ir galvenie iekaisuma atbildes ģenerācijā un regulācijā (Khazim et al., 2018). *IL-1* signālceļš nodrošina ne tikai tādas izpausmes kā drudzi, hipotenziju, vazodilatāciju un palielinātu sāpju jutību (Malik & Kanneganti, 2018), bet arī ir iesaistīts miega, apetītes, metabolisma un citu funkciju modulācijā (Khazim et al., 2018). *IL-1* tieši paātrina šūnu dalīšanos un mieloīdo šūnu diferenciāciju no hemopoētiskām cilmes šūnām (Pietras et al., 2016). Visbeidzot, *IL-1* pagarina makrofāgu un neitrofilo leukocītu dzīves ilgumu un stimulē to darbību (Garlanda et al., 2013).

IL-1α ir duālas darbības citokīns, jo var darboties kodolā, kur saistās ar DNS un palielina noteiktu gēnu ekspresiju, un var saistīties arī ar šūnas membrānas receptoriem, kas tālāk ierosina signālu pārvadi (Dinarello, 2018). *IL-1α* ekspresē epitēlija šūnas, endoteliocīti un stromas šūnas, tā sintēzi veicina dažādi stimuli, ieskaitot citus iekaisuma citokīnus (ciklooksigenāzi-2, *IL-6*, *TNFα*), oksidatīvo stresu un hormonus (Malik & Kanneganti, 2018). *IL-1α* mediē neitrofilo leukocītu virzību uz ievainojuma vietu, inducē tur esošās šūnas sintezēt *IL-1β* un citus citokīnus (Rider et al., 2013). *IL-1β* visvairāk producē aktivētās imūnsistēmas šūnas, piemēram, monocīti un makrofāgi (Miller et al., 2007). *IL-1β* signalizēšana atbrīvo fibroblastu *MMPs*, kam ir nozīme audu destrukcijā hronisku iekaisuma slimību, piemēram, iekaisīgu zarnu slimību, pulmonālas vai kardiālas fibrozes gadījumā (Rajshankar et al., 2012).

IL-1 palielināta ekspresija aprakstīta autoimūnu, ļaundabīgu un infekciozu slimību gadījumos, kā arī sterilu iekaisumu, piemēram, cukura diabēta un kardiovaskulāru saslimšanu gadījumos (Khazim et al., 2018). Agrīna *IL-1* paaugstināšanās ir būtisks marķieris pēcooperācijas saaugumu veidošanās procesā (Saba, Godziachvili et al., 1998). Augstāks *IL-1* un *TNF* līmenis agrīnajā intraoperatīvajā periodā korelē arī ar postoperatīvo saaugumu

veidošanos (Cheong et al., 2002). Eksperimenta dzīvnieku pētījumos tika pierādīts, ka *IL-1* un *TNF* neitralizējošu antivielu pielietošana mazina saaugumu veidošanos (Liakakos et al., 2001). Kopumā *IL-1* veicina saaugumu veidošanos, palielinot fibrīna uzkrāšanos, nomācot fibrinolīzi un stimulējot saaugumu pārkļāšanu ar mezotēliju (Maciver et al., 2011).

1.5.2. Interleikīns-4 (*IL-4*)

IL-4 ir pleiotropisks citokīns, ko galvenokārt producē aktivētas T šūnas, eozinofīli, bazofīli, tuklās šūnas (Gadani et al., 2012; Luzina et al., 2012; Silva-Filho et al., 2014), kā arī epitēlija šūnas (Braddock et al., 2018).

IL-4 vislabāk pazīstams kā galvenais citokīns otrā tipa T palīgšūnu diferenciācijā (Paul & Zhu, 2010; Luzina et al., 2012). *IL-4* nosaka šūnu augšanu, proliferāciju, apoptozi un gēnu ekspresiju dažādām šūnām, ieskaitot limfocītus, makrofāgus, fibroblastus, epitēlija šūnas un endoteliocītus (Luzina et al., 2012). *IL-4* veicina B limfocītu augšanu un diferenciāciju, kontrolē antivielu specifitāti un B atmiņas šūnu veidošanos (Silva-Filho et al., 2014).

IL-4 veicina pretiekaisuma jeb M2 makrofāgu aktivāciju (Gadani et al., 2012). M2 makrofāgi parasti ir audu makrofāgi, savukārt iekaisuma jeb M1 makrofāgi veidojas no monocītiem. M1 makrofāgi masīvi atbrīvo iekaisuma citokīnus *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6*, interleikīnu-12, proteāzes un kolagenāzes. Savukārt M2 makrofāgi producē pretiekaisuma citokīnu *IL-10* un jaunu asinsvadu veidošanai nepieciešamo *VEGF*. M2 makrofāgi kopā ar miofibroblastiem iesaistās granulācijas audu veidošanā (Shi, Wu et al., 2018). *IL-4* aktivēti makrofāgi darbojas kā pretiekaisuma šūnas, taču *IL-4* stimulācija var arī pagarināt iekaisuma atbildi (Gadani et al., 2012). *IL-4* ir arī makrofāgu iekšējā slāpekļa oksīda metabolisma regulētājfaktors, kas nodrošina makrofāgu citotoksisko aktivāciju (Wang & Joyce, 2010).

Līdzīgi makrofāgiem arī neitrofīlie leukocīti var veicināt iekaisumu lipopolisaharīdu un *IFN- γ* ietekmē, vai arī kavēt iekaisumu *IL-4* ietekmē (Wang, 2018). *IL-4* līdzīgi *TGF β 1* stimulē kolagēna sintēzi fibroblastos (Wynn & Barron, 2010). *In vitro* pētījumi pierādījuši, ka *IL-4* inducē fibrozi, aktivējot fibroblastu proliferāciju, kolagēna produkciju un miofibroblastu diferenciāciju (Aoudjehane et al., 2008; Luzina et al., 2012).

1.5.3. Interleikīns-6 (*IL-6*)

Tā izpētes sākumā interleikīns-6 (*IL-6*) tika saukts par hibrīdomas augšanas faktoru, jo faktora ietekmē tika ievērota hibrīdomas šūnu augšanas aktivācija *in vitro*. Atklājot, ka

hibridomas augšanas faktors ir identisks interferonam- β 2 un B šūnu diferenciācijas faktoram-2, to pārdēvēja par *IL-6* (Van Oers et al., 1988).

Klasiski *IL-6* aplūko kā iekaisuma mediatoru, ko producē daudzas šūnas, ieskaitot monocītus/makrofāgus, limfocītus, fibroblastus, epiteliocītus, endoteliocītus un mezoteliocītus (Topley et al., 1993; O'Reilly et al., 2014; Ireland et al., 2015; Schmidt-Arras & Rose-John, 2016). Turklāt neitrofilie leukocīti atbrīvo arī *IL-1* un *TNF α* (Vallée et al., 2017), kas ir galvenie *IL-6* izdales stimulētāji un aktivātori (Braun & Diamond, 2014; Schmidt-Arras & Rose-John, 2016). *TGF- β 1* veicina *IL-6* ekspresiju fibroblastos, kas savukārt ir nozīmīgi ādas brūču dzīšanā (Luckett-Chastain & Gallucci, 2009).

IL-6 ir nozīmīgs homeostāzē, inducējot iekaisuma akūtās fāzes proteīnu izdali, šūnu augšanu un izdzīvošanu, kā arī nodrošina limfocītu diferenciāciju (O'Reilly et al., 2014; Ireland et al., 2015). *IL-6* regulē T limfocītu aktivāciju un proliferāciju un var inducēt B šūnu diferenciāciju par plazmocītiem (Hou et al., 2014). *IL-6* sekmē *VEGF* produkciju, kas veicina angiogēnēzi un palielina asinsvadu caurlaidību (Tanaka et al., 2014). *IL-6* piemīt arī reģenerāciju veicinošas un pretiekaisuma īpašības (Scheller et al., 2011; Fernando et al., 2014). *IL-6* iesaistīts seruma dzelzs un cinka līmeņu regulācijā, jo kontrolē šo jonu nesējvielas (Tanaka et al., 2014).

Peritoneāla bojājuma gadījumā mezoteliocīti, endoteliocīti un makrofāgi atbrīvo iekaisuma citokīnus, tajā skaitā arī *IL-6*, kas regulē koagulāciju un stimulē fibrīna veidošanu ar sekojošu saaugumu attīstību. Ievērojami vairāk *IL-6* izdala saaugumu fibroblasti nekā veselu audu peritoneālie fibroblasti (Jomezadeh et al., 2012; Braun & Diamond, 2014). *IL-6* ir faktors, kas daudz pētīts tā ekstracelulārās matricēs komponentus producējošo šūnu, miofibroblastu, stimulācijas dēļ (Specia et al., 2012). *IL-6* korelē ar augstu kolagēna veidošanos un uzkrāšanos (Vallée et al., 2017). Ir pētījumi, kuros *IL-6* aprakstīts kā galvenais faktors peritoneālo saaugumu veidošanā. Preoperatīva *IL-6* neitralizējošu antivielu pielietošana samazina saaugumu veidošanos, neietekmējot brūču dzīšanu (Saba, Kaidi et al., 1996). *IL-6* ekspresiju nomācoši aģenti pielietojami saaugumu ierobežošanā (Ward et al., 2011).

1.5.4. Interleikīns-7 (*IL-7*)

Interleikīns-7 (*IL-7*) tika atklāts 80-tajos gados, kad to izolēja no kaulu smadzeņu retikulārajām šūnām. *IL-7* producē arī aizkrūtes dziedzeris, limfmezgli, kuņģa un aknu epitēlija šūnas, endoteliocīti, gludie miocīti un keratinocīti (Jana et al., 2014). Iekaisuma

skartos audos *IL-7* var sintezēt dažādas šūnas, piemēram, makrofāgi un fibroblasti (Bikker et al., 2012).

IL-7 ir pleiotropisks citokīns, kas nepieciešams B un T šūnu attīstības regulācijai (Huang et al., 2002; Ouyang, Oh et al., 2013). *IL-7* ir būtisks arī B limfocītu priekšteču izdzīvošanā, proliferācijā un diferenciācijā (Corfe & Paige, 2012; Lin et al., 2017), turklāt tas nodrošina šūnu izdzīvošanu caur anti-apoptotisku *BCL2* ģimenes gēnu regulāciju (Drake et al., 2016; Lin et al., 2017).

IL-7 absolūti nepieciešams arī T šūnu, it īpaši nenobriedušu T limfocītu, attīstībai, proliferācijai, diferenciācijai un T šūnu subpopulāciju izdzīvošanai (Kasten et al., 2010; Unsinger et al., 2010; Jana et al., 2014). *IL-7* palielina T limfocītu migrāciju uz infekcijas vietu (Shindo et al., 2015), savukārt tā trūkums izraisa imūndeficītu (Normanton et al., 2014).

IL-7 nodrošina no T šūnām atkarīgo makrofāgu un fibroblastu aktivāciju, kā arī iesaistās audu destruktijas procesos hronisku iekaisuma slimību gadījumos (Bikker et al., 2012). Visbeidzot, *IL-7* veicina aktivētu T šūnu *IFN-γ*, *IL-4* un *IL-10* produkciju (Huang et al., 2002; Shmarov et al., 2016), bet nomāc fibroblastu *TGFβ* produkciju (Huang et al., 2002).

1.5.5. Interleikīns-8 (*IL-8*)

Interleikīnam-8 (*IL-8*) literatūrā aprakstīti dažādi nosaukumi: neitrofilus aktivējošais faktors, no monocītiem atvasinātais neitrofilus aktivējošais peptīds, no monocītiem atvasinātais neitrofilu hemotaktiskais faktors (Russo et al., 2014). *IL-8* ir hemokīnu ģimenes pārstāvis, kas iedarbojas uz *CXC* tipa hemokīnu receptoriem 1 un 2 (Zimmermann et al., 2011; Schlorke et al., 2012; Russo et al., 2014). Abi minētie receptori galvenokārt atrodami tādiem leikocītiem kā neitrofiliem un monocītiem (Zimmermann et al., 2011; Schlorke et al., 2012).

Sākotnēji uzskatīja, ka tikai neitrofili izdala *IL-8* (Russo et al., 2014). Tagad atklāts, ka, atbildot iekaisuma stimuliem, dažādas citas šūnas, piemēram, monocīti un makrofāgi, fibroblasti, endoteliocīti, mezoteliocīti un epitēlija šūnas, producē *IL-8* (Harada et al., 1994; Schlorke et al., 2012; Dong & Zheng, 2015). Jaundzimušajiem arī T šūnas producē *IL-8*, kas gan reti novērojams pieaugušajiem (Gibbons et al., 2014).

IL-8 ir viens no spēcīgākajiem neitrofilo leikocītu hemotakses nodrošinātājiem akūta iekaisuma gadījumā (Schlorke et al., 2012; de Oliveira et al., 2013). *IL-8* veicina neitrofilu piesaisti ievainojuma vai infekcijas skartām vietām, stimulējot $\beta 2$ integrīnu kompleksu veidošanos (French et al., 2018). *IL-8* ne tikai veicina neitrofilu migrāciju un iekaisuma

atbildes reakcijas, bet arī nodrošina angioģenēzi, stimulējot endoteliocītus (Ning et al., 2011) un aktivējot *VEGF* signālceļu (Dong & Zheng, 2015).

Neitrofilu enzīmi, kas tiek atbrīvoti pēc šūnu aktivācijas *IL-8* ietekmē, degradē saistaudu komponentes (Bickel, 1993). *IL-8* ilgstoša aktivitāte var radīt dažādus audu bojājumus (Atta-ur-Rahman et al., 1999). Ir zināms, ka *IL-8* iesaistās šūnu atbildes modulācijā peritoneāla bojājuma gadījumā (Maciver et al., 2011). Hronisku aknu slimību gadījumos šis citokīns rada fibrozi veicinošus apstākļus (Zimmermann et al., 2011).

1.5.6. Interleikīns-10 (*IL-10*)

Interleikīns-10 (*IL-10*) ir galvenais pretiekaisuma un imūnsupresīvais citokīns (Wang S. et al., 2016). *IL-10* ģimene tiek klasificēta 3 apakšgrupās: (1) *IL-10* apakšģimene, ko pārstāv *IL-10*; (2) interleikīna-20 apakšģimene, kuras aizsardzības mehānismi darbojas pret baktērijām; (3) III tipa interferoni, kas inducē pretvīrusu darbību (Sziksz et al., 2015).

Sākotnēji *IL-10* tika aprakstīts kā otrā tipa T palīgšūnu citokīns, bet vēlāk atklāja, ka gandrīz visas imūnās sistēmas šūnas, ieskaitot T šūnas, B šūnas, monocītus un makrofāģus, granulocītus (neitrofilus, eozinofilus), tuklās šūnas un dendrītiskās šūnas, spēj producēt *IL-10* (Iyer & Cheng, 2012; Shi, Li et al., 2014; Ireland et al., 2015; Wang S. et al., 2016). Arī epiteliocīti un keratinocīti var producēt *IL-10*, atbildot infekcijai vai audu bojājumam (Iyer & Cheng, 2012; Shi, Li et al., 2014).

IL-10 nomāc iekaisuma reakcijas un limitē iekaisuma izraisītu audu bojājumu (Ouyang, Rutz et al., 2011), galvenokārt bloķējot iekaisuma ceļu aktivāciju un inhibējot iekaisuma mediatoru, tādu kā, *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IFN-γ* un *TNFα*, sekrēciju (Kieran, Taylor et al., 2014; Onishi et al., 2015; Wang S. et al., 2016). Iekaisuma mediatoru nomākšana inhibē neitrofilu, monocītu un makrofāģu funkcijas (Kieran, Knock et al., 2013; Morris et al., 2014). Vienlaicīgi *IL-10* veicina aktivēto M2 makrofāģu proliferāciju (Sun L. et al., 2011), kā arī veicina B šūnu aktivāciju, proliferāciju un diferenciāciju par imunglobulīnus sekretējošiem plazmocītiem (Ireland et al., 2015).

IL-10 piemīt fibrozi nomācoša aktivitāte, proti, *TGFβ1* produkcijas un kolagēna sintēzes mazināšana (Kieran, Taylor et al., 2014). *IL-10* nomāc fibroblastu pārveidi par miofibroblastiem un samazina ekstracelulārās matricēs komponentu sintēzi (Shi J. H. et al., 2013; Shi, Li et al., 2014). *IL-10* veicina to proteolītisko enzīmu (prokolagenāzes, kolagenāzes, stromelizīna) produkciju, kuri ir iesaistīti ekstracelulārās matricēs remodelācijā (Kieran, Taylor et al., 2014). *IL-10* mazina arī rētu veidošanos ar sekojošu mehānismu palīdzību: (1) modulējot iekaisuma šūnu piesaisti un diferenciāciju, samazinot šo šūnu

producēto iekaisuma citokīnu daudzumu; (2) samazinot ekstracelulārās matricēs komponentu sintēzi un veicinot matricēs proteolītisku šķelšanu, jo pavairo proteolītisko enzīmu produkciju; (3) samazinot *TGFβ1* ekspresiju (Shi J. H. et al., 2013; Shi, Li et al., 2014; Onishi et al., 2015).

Interesanti, ka jau vairāk nekā 20 gadus senā literatūrā aprakstīts *IL-10* pozitīvs efekts postoperatīvo saaugumu veidošanās ierobežošanai (Montz et al., 1994). *IL-10* pielietošana žurkām uzrādījusi vēderplēves patoloģisku pārmaiņu novēršanu, tajā skaitā, fibrozes nomākumu (Onishi et al., 2015).

1.5.7. Tumoru nekrozes faktors alfa (*TNFα*)

Tumoru nekrozes faktors alfa (*TNFα*) vēsturiski aprakstīts kā faktors, kas var izraisīt audzēju nekrozi. Mūsdienās zināms, ka tas ir viens no būtiskākajiem iekaisuma procesu regulētājiem (Bradley, 2008). *TNF-α* stimulē akūtās iekaisuma fāzes reakcijas, komplementa un koagulācijas kaskādes aktivāciju (Ambler et al., 2012).

Vēsturiski aprakstīts, ka aktivēti monocīti, makrofāgi un limfocīti producē *TNFα* un atzīmēta šī faktora saistība ar saaugumiem mazajā iegurnī (Halme, 1989). Vēlāk aprakstīts, ka saaugumu gadījumā *TNFα* ekspresē gan peritoneālie, gan saaugumu fibroblasti (Braun & Diamond, 2014), kā arī mezoteliocīti (Atta, 2011).

Amerikāņu zinātnieki pētījumā par žurkām 1995. gadā apraksta *TNFα* kā peritoneālo saaugumu veidošanās marķieri (Kaidi et al., 1995). Aptuveni desmit gadus vēlāk eksperimentos ar žurkām tika lietoti *TNFα* antagonisti ar mērķi samazināt pēcoperācijas intraabdominālu saaugumu veidošanos. Makroskopiski novēroja retāku saaugumu veidošanās, bet histoloģiski statistiski nozīmīgu atšķirību starp eksperimenta un kontroles dzīvniekiem nekonstatēja (Kurukahvecioglu et al., 2007). Mūsdienās pierādīts, ka agrīna *TNFα* līmeņa paaugstināšanās eksperimenta žurkām peritoneālajā šķidrumā un serumā korelē ar saaugumu veidošanos (Fredriksson et al., 2014). Iekaisuma faktori, tajā skaitā *TNFα*, *IL-1* un *IL-6*, korelē ar augstu kolagēna uzkrāšanos, tādējādi veicinot fibrozi (Vallée et al., 2017).

Nesen, 2016. gadā, tika publicēti vairāki pētījumi par eksperimenta žurkām, kurām pielietoja līdzekļus, kas samazinot *TNFα* līmeni, nomāca iekaisuma procesu un saaugumu veidošanos. Kā izvēles efektīvi līdzekļi ar šādu funkciju aprakstīti breviskapīns (*breviscapine*) (Zhang H. et al., 2016), pirfenidons (*pirfenidone*) (Bayhan et al., 2016) un resveratrols (*resveratrol*) (Wei et al., 2016).

1.6. Antimikrobās aizsardzības raksturojums saaugumu gadījumā

Cilvēka beta defensīns-2 (*HBD-2*) ir ar cisteīnu bagāts antimikrobiāls peptīds jeb dabīgās imūnās sistēmas sastāvdaļa. Defensīnus klasificē trīs galvenajās grupās: alfa (α), beta (β) un teta (θ). Beta defensīni ietver cilvēka beta defensīnu-1, -2, -3 un -4 (Soto et al., 2007). Interesanti, ka *HBD-2* ekspresija tiek strauji inducēta pēc *IL-1* un *TNF α* stimulācijas vai infekcijas ietekmē (Singh et al., 1998; O'Neil et al., 1999; Schröder & Harder, 1999).

HBD-2 ir plašs darbības spektrs un reta bakteriāla rezistence (Lee et al., 2018). *HBD-2* ir efektīvs gan pret gram-pozitīvām un gram-negatīvām baktērijām, gan arī pret sēnītēm un vīrusiem (O'Neil et al., 1999; Zhang G. et al., 1999). Vispēcīgāko antimikrobiālo aktivitāti *HBD-2* uzrāda pret gram-negatīviem organismiem (Oh et al., 2013). Papildus antimikrobiālajai aktivitātei *HBD-2* ir potenciāls iekaisuma mediators, jo ietekmē šūnu proliferāciju, citokīnu/hemokīnu produkciju un hemotaksi (Tewary et al., 2013). *HBD-2* veicina iekaisuma atbildi, jo darbojas kā specifisks neitrofilo leukocītu hemoatraktants (Soto et al., 2007) un tam piemīt proangiogēna aktivitāte (Baroni et al., 2009).

Vēsturiski *HBD-2* tika izolēts no psoriātiskas ādas, bet mūsdienās tā ekspresija konstatēta urīnceļu, gastrointestinālā trakta un respiratorā trakta epitēlijos (Soto et al., 2007; Oh et al., 2013). Zināms, ka arī osteoblasti producē *HBD-2* (Lee et al., 2018). *HBD-2* ir galvenais defensīns peritoneālajā membrānā un to izdala arī mezoteliocīti (Zarrinkalam et al., 2001).

Literatūrā atrodami atsevišķi ziņojumi par *HBD-2* klātbūtni peritoneālajā membrānā, bet šī peptīda atradne un darbība saaugumos nav izpētīta.

1.7. Audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru raksturojums saaugumu gadījumā

Audu remodelācijas un peritoneālu bojājumu dzīšanas novērtēšanai pētījumos plaši aprakstīti audu degradācijas enzīmi un to inhibitori. Ir noteikta matricas metaloproteināzes-2 (*MMP-2*), matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitora (*TIMP-2*) un šo faktoru savstarpējā līdzsvara nozīme fibrozes attīstībā, tomēr nav zināmi šo faktoru darbības mehānismi un relatīvais sadalījums bērnu saaugumos.

1.7.1. Matricas metaloproteināze-2 (*MMP-2*)

Matricas metaloproteināzes ir 24 endopeptidāžu ģimene, kas iesaistīta ekstracelulārās matricas proteīnu degradācijā (Llopis-Hernandez et al., 2011). Šī enzīmu grupa atbild gan par

normālu saistaudu matricas remodelāciju, gan arī par paātrinātu audu sairšanu audzēju gadījumos (Clavel et al., 1992). Matricas metaloproteināžu ekspresija veselos audos ir zema, taču tā pieaug ekstracelulārās matricas remodelācijas laikā (Christodoulidis et al., 2013).

Matricas metaloproteināze-2 (*MMP-2*) jeb 72-kD želatināze ir cinku saturošs enzīms ar plašu specifitāti un tā sašķel bazālās membrānas IV, V, VII, X tipa kolagēnu, proteolītiski degradē želatīnu, fibronektīnu, elastīnu un laminīnu (Murphy et al., 1991; Clavel et al., 1992; Li Q. et al., 2017). *MMP-2* iesaistās angiogēnēzes regulācijā (Taraboletti et al., 2002), regulē endotēlija proliferāciju, diferenciāciju un veicina asinsvadu stabilizāciju. Ilgstoša *MMP-2* ekspresija korelē ar izteiktāku asinsvadu blīvumu, savukārt *MMP-2* deficīts rada asinsvadu regresiju un nestabilitāti (Trivedi et al., 2016). Turklāt asinsvadu remodelācijas laikā *MMP-2* ir izšķiroša loma gludo miocītu migrācijai asinsvados (Risinger et al., 2010).

Jau pagājušajā gadsimtā izpētīja, ka fibroblasti un endoteliocīti producē *MMP-2* (Overall et al., 1991; Taraboletti et al., 2002). *TGFβ1* palielina fibroblastu izdalītās *MMP-2* līmeni (Overall et al., 1991). Mūsdienās atklāts, ka *MMP-2* ekspresē arī miocīti un miofibroblasti (Ma et al., 2014). Mezotēlijs, saaugumu fibroblasti, makrofāgi, neitrofili un eozinofili producē *MMP-2* intraabdominālu saaugumu gadījumā (Christodoulidis et al., 2013).

Grieķu zinātnieki pieļauj, ka *MMP-2* līmenis serumā varētu būt noderīgs marķieris saaugumu veidošanās procesa identificēšanai (Christodoulidis et al., 2013). Būtiski, ka paaugstināts *MMP-2* līmenis peritoneālajā šķidrumā korelē ar peritoneālu bojājumu un fibrozi pēc peritoneālas dialīzes, ķīmijterapijas, ievainojumiem, saaugumiem vai infekcijām. Tādējādi *MMP-2* tiek vērtēta kā potenciāls mērķis fibrozes terapijā (Horejs et al., 2017).

1.7.2. Matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*)

Pētnieki no Lielbritānijas 1977. gadā aprakstīja, ka nozīmīgākais kolagenāžu aktivitātes kontroles faktors ir saistaudos sintezētie enzīmi – matricas metaloproteināžu audu inhibitori (*TIMPs*) (Reynolds et al., 1977). 1989. gadā tika atklāts jauns proteīns un, ņemot vērā tā spēju nomākt kolagenāžu/želatināžu aktivitāti un homologiju ar *TIMPs*, proteīns tiek nosaukts par *TIMP-2* (Stetler-Stevenson et al., 1989). *TIMPs* ir plaši izplatīti dzīvnieku valstī, turklāt cilvēka genoms satur četrus ģēnus, kas kodē *TIMP-1* līdz *TIMP-4* (Brew & Nagase, 2010).

TIMP-2 ir spēcīgs *MMP-2* aktivitātes regulators, kas var gan nomākt, gan stimulēt *MMP-2* aktivitāti (Ngu et al., 2014; Dohi et al., 2015). Lielā koncentrācijā *TIMP-2* inhibē *MMP-2* (Dohi et al., 2015), savukārt *MMP-2* latentā forma (*pro-MMP-2*) tiek aktivēta, zemas

koncentrācijas *TIMP-2* selektīvi mijiedarbojoties ar membrānas tipa 1-*MMP* (*MT1-MMP* jeb *MMP-14*) (Ikebuchi et al., 2013; Ngu et al., 2014; Hirunsai et al., 2015).

Papildus *MMPs* nomākšanai, *TIMP-2* ietekmē šūnu augšanu, apoptozi un diferenciāciju (Dohi et al., 2015). Novērots, ka visizteiktāk *TIMP-2* palielina miofibroblastu aktivāciju un kolagēna sintēzi, tāpēc šis faktors vērtējams kā profibrotisks (Ngu et al., 2014). *TGFβ1* palielina *TIMP-2* ekspresiju, bet sinerģiskais *TGFβ1* un *TIMP-2* pieaugums var veicināt fibrozes attīstību (Hirunsai et al., 2015). Turklāt *TIMP-2* ir būtiska loma kapilāru tīkojuma stabilizācijā angiogēnēzes laikā (Brew & Nagase, 2010).

Balanss starp *TIMPs* un *MMPs* nodrošina ekstracelulārās matricas veidošanos un degradāciju (Ucar et al., 2010). Izmaiņas izraisa traucētu brūču dzīšanu vai papildus audu veidošanos, piemēram, peritoneālo saaugumu attīstību. Saaugumos vērojams augstāks *TIMP-2* līmenis. Seruma *TIMP-2* varētu būt potenciāls marķieris postoperatīvo saaugumu attīstības riskam (Chegini et al., 2002). Zemāki *TIMP-2* līmeņi peritoneālajā šķidrumā un serumā ir protektīvi (Maciver et al., 2011).

Visbiežāk iepriekš veikto pētījumu rezultātos aprakstīti postoperatīvi saaugumi pieaugušajiem, tomēr trūkst datu par saaugumiem bērniem, it sevišķi jaundzimušajiem un zīdaiņiem. Līdz šim ir veikta atsevišķu audu augšanas faktoru (*TGFβ*, *FGF-2*) un audu degradācijas enzīmu un to inhibitoru (*MMP-2*, *TIMP-2*) izpēte saaugumu gadījumā pieaugušajiem, bet nav skaidra šo faktoru klātbūtne un iespējamā loma bērnu saaugumos. Līdzīgi veikta angiogēnēzi raksturojošā *VEGF* un atsevišķu iekaisumu regulējošo faktoru (*IL-1*, *IL-6*, *TNFα*) izpēte, tomēr nav veikts šo faktoru komplekss izvērtējums. Vēl joprojām trūkst datu par difūzo neiroendokrīno sistēmu, inervāciju un antimikrobiālo aizsardzības sistēmu raksturojošo faktoru relatīvo sadalījumu un bioloģisko nozīmi intraabdominālu saaugumu audos. Tādējādi aktuāla ir saaugumus ietekmējošo/regulējošo faktoru kompleksa izpēte, lai noteiktu to diagnostisko un prognostisko nozīmi intraabdominālu saaugumu veidošanās un norises procesā bērniem, it īpaši jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Morfoloģiski pētāmais materiāls

2.1.1. Pētījuma grupa

Materiāls morfoloģiskajiem pētījumiem tika vākts Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā laika posmā no 2011. gada martam līdz 2012. gada septembrim. Saaugumu audi tika iegūti abdominālu operāciju laikā no pacientiem, kuriem tika koriģēta pilnīga vai daļēja kuņģa zarnu trakta neaurejamība. Tika iegūti audu paraugi no 49 unikāliem pacientiem vecumā līdz vienam gadam, sešiem no pacientiem tika veiktas arī atkārtotas operācijas un iegūts papildus audu materiāls, līdz ar to kopā tika savākti 57 saaugumu audu paraugi.

Rutīnas histoloģiskās un imūnhistoķīmiskās metodes veikšanai pētāmais materiāls tika apstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā. Pēc primāras mikroskopiskas izvērtēšanas 50 paraugi tika novērtēti kā atbilstoši morfoloģiskai analīzei un iekļauti pētījumā (sk. 2.1. tabulu). 21 audu paraugs vērtējams kā **iedzimti saaugumi** (embrionālas vēderplēves adhēzijas, Leda (*Ladd*) saite), savukārt 29 audu paraugi – kā **iegūti saaugumi**, jo saistīti ar kuņģa zarnu trakta perforācijām, difūziem peritonītiem un atkārtotām operācijām.

Visbiežāk saaugumi lokalizējās starp tievo zarnu cilpām tukšās zarnas (*jejunum*) un likumainās zarnas (*ileum*) proksimālajā daļā (21 gadījums) vai divpadsmitpirkstu zarnas (*duodenum*) apvidū (10 gadījumi). Četros gadījumos saaugumu materiāls tika iegūts no likumainās zarnas (*ileum*) distālās daļas. Trīspadsmit gadījumos saaugumi izveidoja Leda (*Ladd*) saiti, bet vēl divos gadījumos saaugumu veidošanā bija iesaistīta vēdera priekšējā siena.

Materiāla iegūšanas procesā netika nodarīts kaitējums pacientu veselībai. Pētījums tika veikts saskaņā ar RSU Ētikas komitejas atļauju (10.05.2007.) (sk. 2. pielikumu).

2.1. tabula

Pētījuma grupas pacientu raksturojums

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Saaugumu lokalizācija	Klīniskā diagnoze
1	18	Z	0	JI	Nabas saites trūce (<i>omphalocele</i>), Mekeļa divertikuls
2	28	M	0	D	Divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) atrēzija

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Saaugumu lokalizācija	Klīniskā diagnoze
3	50	M	0	LS	Mekonijs ileuss, Leda (<i>Ladd</i>) saite, zarnu trakta rotācijas traucējumi
4	5	Z	1	JI	Līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) perforācija, tievo zarnu volvulus (360°) bez zarnas apasiņošanas traucējumiem, Leda (<i>Ladd</i>) saite
5	24	M	1	LS	Divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) atrēzija, Leda (<i>Ladd</i>) saite
6	27	Z	1	JI	Divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) atrēzija, zarnu trakta rotācijas traucējumi, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi]
7	30	M	1	LS	Kreisās puses diafragmas trūce, Leda (<i>Ladd</i>) saite
8	43	M	1	D	Divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) atrēzija, Mekeļa divertikuls, mekonija ileuss tukšās zarnas (<i>jejunum</i>) un resnās zarnas rajonā
9	52	Z	1	VPS	Gastrošīze
10	11	Z	2	JI	Intrauterīns ileuss ar volvulus līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) distālajā galā, aklās zarnas (<i>caecum</i>) nekroze. Ileostoma
11	26	Z	2	JI	Intrauterīns peritonīts, nekrotizējošs enterokolīts, sekundāra līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) atrēzija
12	37	Z	2	D	Līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) atrēzija
13	38	Z	2	LS	Zarnu trakta rotācijas traucējumi, tievo zarnu volvulus (360°) ar apasiņošanas traucējumiem, Leda (<i>Ladd</i>) saite. Jejunostoma
14	53	Z	2	JI	Tukšās zarnas (<i>jejunum</i>) atrēzija
15	48	Z	3	LS	Zarnu trakta malrotācija, tievo zarnu volvulus (360°) ar apasiņošanas traucējumiem distālā līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) rajonā (16cm), Leda (<i>Ladd</i>) saite. Ileostoma (T)
16	8	Z	4	D	Zarnu trakta rotācijas traucējumi, daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi] divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) rajonā
17	9	M	4	LS	Daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, Leda (<i>Ladd</i>) saite
18	34	M	4	JI	Zarnu trakta rotācijas traucējumi, pilnīga kuņģa zarnu trakta necaurejamība, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi]

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Saaugumu lokalizācija	Klīniskā diagnoze
19	10	M	9	D	Mekonija ileuss, pilnīga kuņģa zarnu trakta necaurejamība, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi] divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) rajonā
20	33	M	9	D	Gastrošīze
21	33.2	M	9	VPS	Gastrošīze
22	47	Z	9	LS	Daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, Leda (<i>Ladd</i>) saite
23	17	Z	14	JI	Gastrošīze. Stāvoklis pēc vēdera dobuma priekšējās sienas plastikas, saaugumu ileusa
24	54	Z	15	LS	Daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, zarnu trakta rotācijas traucējumi (malrotācija), Leda (<i>Ladd</i>) saite
25	55	M	15	LS	Daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, zarnu trakta rotācijas traucējumi, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi], Leda (<i>Ladd</i>) saite
26	21	M	19	JI	Gastrošīze, saaugumu ileuss, mukoviscidoze
27	29	M	26	LS	Daļēja kuņģa zarnu trakta necaurejamība, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi], Leda (<i>Ladd</i>) saite
28	44	Z	28	DI	Līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) atrēzija, stāvoklis pēc operācijas 2 dienu vecumā, ileostomas slēgšana
29	3	M	30	JI	Tievo zarnu mezenteriāla tromboze
30	13	M	36	JI	Stāvoklis pēc divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) stenozes operatīvas terapijas 2 dienu vecumā, saaugumu ileuss
31	46	Z	39	D	Tievo zarnu volvulus (360°) tukšās zarnas (<i>jejunum</i>) rajonā, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi] divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) rajonā
32	45	M	41	LS	Tievo zarnu volvulus (360°) ar daļējiem zarnu apasiņošanas traucējumiem, Leda (<i>Ladd</i>) saite
33	1	Z	48	LS	Zarnu trakta rotācijas traucējumi, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi], Leda (<i>Ladd</i>) saite
34	15	M	51	LS	Zarnu trakta rotācijas traucējumi, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi], Leda (<i>Ladd</i>) saite
35	25	Z	56	JI	Gastrošīzes, stāvoklis pēc vēdera priekšējās sienas plastikas, stāvoklis pēc ileostomas (T) uzlikšanas, līkumainās zarnas (<i>ileum</i>) distālā gala (~7cm) un resnās zarnas (<i>colon ascendens, transversum et descendens</i>) aganglioze?

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Saaugumu lokalizācija	Klīniskā diagnoze
36	32	M	56	JI	Gastrošīze, stāvoklis pēc vēdera priekšējās sienas plastikas, stāvoklis pēc ileostomas (T) uzlikšanas
37	22	M	62	D	Kuņģa zarnu trakta augsta daļēja necaurejamība, pilorostenoze, iedzimtas vēderplēves adhēzijas [saaugumi] divpadsmitpirkstu zarnas (<i>duodenum</i>) rajonā
38	4	Z	67	JI	Stāvoklis pēc mezenteriālas trombozes, atkārtotām relaparotomijām, saaugumu ileusa
39	42	M	71	JI	Tievo zarnu volvulus (360°), stāvoklis pēc kuņģa zarnu trakta daļējas necaurejamības, Leda (<i>Ladd</i>) saites pārdalīšanas
40	49	M	94	JI	Kuņģa zarnu trakta daļēja necaurejamība, stāvoklis pēc diafragmas trūces operācijas
41	20	M	100	JI	Stāvoklis pēc nekrotizējoša enterokolīta, likumainās zarnas (<i>ileum</i>) distālās daļas rezekcijas
42	31	Z	103	D	Mezenteriāla tromboze tievo zarnu rajonā. Stāvoklis pēc tukšās zarnas (<i>jejunum</i>) rezekcijas un daļējas likumainās zarnas (<i>ileum</i>) rezekcijas. Duodenostoma
43	35	Z	108	DI	Ileostomas slēgšana. Stāvoklis pēc kuņģa zarnu trakta necaurejamības, tievo zarnu volvulus bez apasiņošanas traucējumiem
44	14	Z	129	DI	Stāvoklis pēc ileostomas uzlikšanas sakarā ar likumainās zarnas (<i>ileum</i>) perforāciju
45	39	M	130	D	Traheoesofageālās fistulas recidīvs, stāvoklis pēc barības vada plastikas sakarā ar barības vada atrēziju. Kuņģa zarnu trakta daļēja necaurejamība, zarnu trakta rotācijas traucējumi, Leda (<i>Ladd</i>) saite. Jejunostoma
46	41	M	134	JI	Kuņģa zarnu trakta daļēja necaurejamība. Stāvoklis pēc mezenteriālas trombozes, daļējas tukšās zarnas (<i>jejunum</i>), totālas ileocekāļā leņķa un resnās zarnas augšupejošās daļas (<i>colon ascendens</i>) rezekcijas, jejuno-transversostomas uzlikšanas un slēgšanas
47	7	M	151	JI	Gastrošīze, stāvoklis pēc atkārtotām vēdera dobuma priekšējās sienas plastikām, relaparotomijām, ileostomas (T) uzlikšanas
48	40	M	185	JI	Ileuss, jejunostomas uzlikšana. Stāvoklis pēc mezenteriālas trombozes jaundzimušā periodā, daļējas tukšās zarnas (<i>jejunum</i>), totālas ileocekāļā leņķa un resnās zarnas augšupejošās daļas (<i>colon ascendens</i>) rezekcijas
49	2	Z	210	DI	Tievo zarnu volvulus, stāvoklis pēc likumainās zarnas (<i>ileum</i>) atrēzijas

2.1. tabulas nobeigums

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Saaugumu lokalizācija	Klīniskā diagnoze
50	51	M	292	JI	Stāvoklis pēc barības vada atrēzijas, barības vada plastikas, šuvju nesaturēšanas, ezofagostomas, gastrostomas. Stāvoklis pēc barības vada plastikas ar kuņģi, jejunostomas (barošanai)

Saīsinājumi: LS – Leda (*Ladd*) saite; D – *duodenum*; JI – *jejunum* un proksimālā *ileum* daļa; DI – distālā *ileum* daļa; VPS – vēdera priekšējā siena; M – meitene, Z – zēns.

2.1.2. Kontroles grupa

Kontrolei tika izmantots astoņu pacientu vēderplēves audu materiāls, kas iegūts, veicot cirkšņa trūces plastiku (sk. 2.2. tabulu). Materiāla iegūšanas procesā netika nodarīts kaitējums pacientu veselībai. Visi pacienti bija vecumā līdz vienam gadam.

2.2. tabula

Kontroles grupas pacientu raksturojums

Nr.	Šifrs	Dzimums	Vecums (dienās)	Klīniskā diagnoze
1	K8	M	46	Kreisās puses cirkšņa trūce
2	K6	Z	53	Labās puses cirkšņa trūce
3	K10	Z	56	Labās puses cirkšņa trūce
4	K5	M	60	Labās puses cirkšņa trūce
5	K2	Z	73	Kreisās puses cirkšņa trūce
6	K7	Z	76	Labās puses cirkšņa trūce
7	K9	Z	92	Labās puses cirkšņa trūce
8	K4	Z	145	Labās puses cirkšņa trūce

Saīsinājumi: M – meitene, Z – zēns.

2.2. Morfoloģiskās metodes

2.2.1. Audu materiāla fiksācija

Audu materiāla fiksācija 24 stundas ar Stefanini šķīdumu (Stefanini et al., 1967) tika veikta Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnikā uzreiz pēc paraugu savākšanas abdominālu operāciju laikā. Fiksējošā šķīduma pagatavošanai bija nepieciešami sekojoši reaģenti: 20 g paraformaldehīds, 150 ml pikrīnskābe, 425 ml Sorensena fosfātu

buferis (pH 7.2) un 425 ml destilēts ūdens. Paraformaldehīdu izšķīdināja destilētā ūdenī, pievienoja buferi un pikrīnskābi, iegūto šķīdumu uzglabāja ledusskapī. Pēc fiksācijas audu materiāls tika nogādāts Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā, lai veiktu tālāku apstrādi.

Fiksētais pētījuma materiāls tika dehidratēts, pielietojot spirta šķīdumus no 70° līdz 96°, un attaukots ksilola šķīdumā pēc sekojošas shēmas:

- 1) spirts 70° – 30 minūtes;
- 2) spirts 80° – 1-2 stundas;
- 3) spirts 96° – 3-4 stundas;
- 4) spirts 96° – 24 stundas;
- 5) ksilols I – 30 minūtes;
- 6) ksilols II – 30 minūtes.

Tad audi vienu stundu tika izturēti parafīnā I un divas stundas parafīnā II. Ieliešanai paredzētais parafīns tika uzglabāts termostātā 56°C. Parafīna blokus ieguva, parafīnu ielejot speciālās kasetēs ar dozatora palīdzību. No parafīna blokiem ar pusautomātiskā rotācijas mikrotoma (*Leica RM2245, Leica Biosystems Richmond Inc., Amerikas Savienotās Valstis*) palīdzību tika sagatavoti 3-4 µm plāni audu griezumī, ko pārnesa uz priekšmetstikliņiem (*HistoBond®+, Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Vācija*) un ievietoja žāvēšanai termostātā 56°C 20–60 minūtes. Tālākā apstrāde tika veikta atbilstoši rutīnas histoloģiskās krāsošanas vai imūnhistoķīmijas metodei.

2.2.2. Rutīnas histoloģiskā krāsošanas metode

Pārskata morfoloģiskās ainas iegūšanai tika veikta audu rutīnas histoloģiskā krāsošana. Uz priekšmetstikliņiem termostātā izžāvētie audu griezumī tika deparafinizēti ksilolā (ksilols I 5 minūtes; ksilols II 5 minūtes), dehidratēti ar dažādas koncentrācijas spirtiem (spirts I 96° 3 minūtes; spirts II 96° 3 minūtes; spirts III 70° 3 minūtes) un krāsoti ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin, Bio Optica Milano S.p.A., Itālija*) un eozīnu (kods 05-B10003, *Eosin Y alcoholic solution, Bio Optica Milano S.p.A., Itālija*). Krāsošanai sekoja skalošana ar tekošu ūdeni, atūdeņošana ar dažādas koncentrācijas spirtiem (spirts I 70° 3 minūtes; spirts II 96° 3 minūtes; spirts III 96° 3 minūtes) un dzidrināšana ar karboksilolu un ksilolu. Pēc tam tika uzpildināta histoloģiskā līme (kods 6900002, *Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Vācija*) un paraugi pārklāti ar segstikliņiem (*Carl Roth GmbH + Co, Vācija*) (Lillie et al., 1976; Fischer et al., 2008).

Rezultātā tika iegūti pārskata mikropreparāti, kuros bazofilās struktūras krāsojās zili violetas, bet acidofilās struktūras – sārtas. Nokrāsotie preparāti tika analizēti ar gaismas mikroskopu (*Leica DM500RB*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, Amerikas Savienotās Valstis), pēc tam apstrādāti ar programmu Image-Pro Plus un fiksēti ar digitālo kameru (*Leica DC 300F*, *Leica Microsystem AG*, Vācija).

2.2.3. Imūnhistoķīmijas metode un reaģenti

Ar biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi (Hsu et al., 1981) audu paraugos tika noteikti: transformējošais augšanas faktors β (*TGF β*); hepatocītu augšanas faktors (*HGF*); bāziskais fibroblastu augšanas faktors (*FGF-2*); fibroblastu augšanas faktora receptors 1 (*FGFR1*); vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (*VEGF*); proteīna gēnu produkts 9,5 (*PGP 9.5*); hromogranīns A (*CgA*); interleikīns-1 alfa (*IL-1 α*); interleikīns-4 (*IL-4*); interleikīns-6 (*IL-6*); interleikīns-7 (*IL-7*); interleikīns-8 (*IL-8*); interleikīns-10 (*IL-10*); tumoru nekrozes faktors alfa (*TNF α*); cilvēka beta defensīns-2 (*HBD-2*); matricas metaloproteināze-2 (*MMP-2*); matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors (*TIMP-2*).

Audu paraugu fiksācija, materiāla sagatavošana ieguldīšanai parafīna blokos un griezumu sagatavošana uz priekšmetstikliņiem tika veikta pēc iepriekš aprakstītās shēmas (sk. 2.2.1. nodaļu). Pēc tam uz priekšmetstikliņiem termostatā izžāvētie audu griezumi tika deparafinizēti ksilolā (ksilols I piecas minūtes; ksilols II piecas minūtes) un dehidratēti ar dažādas koncentrācijas spirtiem (spirts I 96° trīs minūtes; spirts II 96° trīs minūtes; spirts III 70° trīs minūtes). Deparafinizētie audi tika ievietoti turētājā un veikta skalošana ar TRIS bufera šķīdumu (kods 2017X12508, *Diapath S.p.A.*, Itālija) divas reizes pa piecām minūtēm, kam sekoja vārīšana EDTA buferī (kods 2017X02239, *Diapath S.p.A.*, Itālija) mikroviļņu krāsnī līdz 20 minūtēm. Pēc paraugu atdzišanas tie tika mazgāti divas reizes pa piecām minūtēm ar TRIS bufera šķīdumu. Tad desmit minūtes tika bloķēta endogēnās peroksidāzes aktivitāte ar 3% peroksīda šķīdumu, kam sekoja skalošana ar TRIS bufera šķīdumu divas reizes pa piecām minūtēm. Fona krāsojuma mazināšanai 20 minūtes paraugiem tika pielietots bloķējošais serums. Visi audu paraugi tika inkubēti ar primāro antivielu vienu stundu. Informācija par imūnhistoķīmijā pielietotām primārām antivielām apkopota 2.3. tabulā. Visas pētījumā pielietotās antivielas tika atšķaidītas ar *Antibody Diluent* (kods 938B-05, *Cell Marque^{TM}*, Amerikas Savienotās Valstis).

Imūnhistoķīmijā izmantotās antivielas

Nr.	Antiviela	Kods	No kā iegūts	Darba atšķaidījums	Ražotājs
1.	<i>TGFβ1</i>	orb7087	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
2.	<i>HGF</i>	AF-294-NA	kazas, poliklonāla	1:300	<i>R&D Systems</i> , Vācija
3.	<i>FGF-2</i>	ab16828	truša, poliklonāla	1:200	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
4.	<i>FGFR1</i>	ab10646	truša, poliklonāla	1:100	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
5.	<i>VEGF</i>	orb191500	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
6.	<i>PGP 9.5</i>	439273A	truša, poliklonāla	1:100	<i>ZYMED Laboratories, Invitrogen Corporation, ASV</i>
7.	<i>CgA</i>	910216A	truša, poliklonāla	1:100	<i>Invitrogen Corporation, ASV</i>
8.	<i>IL-1α</i>	sc-9983	peles, monoklonāla	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc., ASV</i>
9.	<i>IL-4</i>	orb10908	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
10.	<i>IL-6</i>	LS-B1582	peles, monoklonāla	1:50	<i>LifeSpan BioSciences, Inc., ASV</i>
11.	<i>IL-7</i>	orb48420	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
12.	<i>IL-8</i>	orb39299	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
13.	<i>IL-10</i>	ab34843	truša, poliklonāla	1:400	<i>Abcam</i> , Lielbritānija
14.	<i>TNFα</i>	sc-52250	peles, monoklonāla	1:100	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc., ASV</i>
15.	<i>HBD-2</i>	sc-20798	truša, poliklonāla	1:100	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc., ASV</i>
16.	<i>MMP-2</i>	orb11061	truša, poliklonāla	1:100	<i>Biorbyt Ltd.</i> , Lielbritānija
17.	<i>TIMP-2</i>	sc-21735	peles, monoklonāla	1:50	<i>Santa Cruz Biotechnology, Inc., ASV</i>

Antivielām, kas iegūtas no **peles** vai **truša**, tika izmantota **HiDef Detection^{TM} HRP Polymer** (kods 954D-30, *Cell Marque^{TM}*, Amerikas Savienotās Valstis) krāsošanas sistēma. Pēc inkubācijas ar primāro antivielu un skalošanas TRIS mazgāšanas buferī trīs reizes, tika pievienots **HiDef Detection^{TM}** reakcijas amplifikators (kods 954D-31, *Cell Marque^{TM}*, Amerikas Savienotās Valstis) uz desmit minūtēm istabas temperatūrā. Pēc tam preparāti tika skaloti ar TRIS bufera šķīdumu trīs reizes pa piecām minūtēm, kam sekoja **HiDef Detection^{TM} HRP** polimēra iezīmētāja (kods 954D-32, *Cell Marque^{TM}*, Amerikas Savienotās Valstis) pievienošana un inkubēšana desmit minūtes istabas temperatūrā. Pēc inkubēšanas paraugus

atkārtoti skaloja ar TRIS bufera šķīdumu trīs reizes pa piecām minūtēm. Tam sekoja audu pārklāšana ar *DAB Substrate Kit* hromogēno sistēmu (kods 957D-60, *Cell Marque^{TM}*, Amerikas Savienotās Valstis) un inkubēšana istabas temperatūrā līdz desmit minūtēm, lai iegūtu pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā.

Antivielām, kas iegūtas no **kazas**, tika izmantota *ImmunoCruz^{TM} ABC* (kods sc-2023, *Santa Cruz Biotechnology, Inc.*, Amerikas Savienotās Valstis) krāsošanas sistēma. *ABC* krāsošanas sistēmas pielietošanas gadījumā mikropreparāti tika inkubēti ar 1,5 % bloķēšanas serumu TRIS bufera šķīdumā līdz vienai stundai istabas temperatūrā. Tad audu paraugi tika inkubēti ar primāro antivielu vienu stundu istabas temperatūrā, kam sekoja skalošana ar TRIS mazgāšanas buferi trīs reizes pa piecām minūtēm. Pēc tam paraugi tika inkubēti ar biotīnu saturošu sekundāro antivielu (biotinizētu kazas imunoglobulīnu) 30 minūtes un atkal skaloti TRIS bufera šķīdumā trīs reizes pa piecām minūtēm. Tad tika pievienots avidīna un biotīnamārrutku peroksidāzes komplekss un veikta paraugu inkubācija 30 minūtes istabas temperatūrā, pēc kā sekoja skalošana ar TRIS bufera šķīdumu trīs reizes pa piecām minūtēm. Tam sekoja audu pārklāšana ar *DAB Substrate Kit* hromogēno sistēmu un inkubēšana istabas temperatūrā līdz desmit minūtēm, lai iegūtu pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā.

Neatkarīgi no izmantotās krāsošanas sistēmas, pēc inkubācijas ar hromogēno substrātu, tika veikta paraugu skalošana tekošā ūdenī un kontrastkrāsošana ar hematoksilīnu (kods 05-M06002, *Mayer's Hematoxylin*, *Bio Optica Milano S.p.A.*, Itālija) divas minūtes. Beigās visi iegūtie preparāti tika atūdeņoti ar pieaugošas koncentrācijas (70°–96°) spirtu un dzidrināti ar karboksilolu un ksilolu. Pēc tam tika uzpilināta histoloģiskā līme un paraugi pārklāti ar segstikliņiem. Nokrāsotie preparāti tika analizēti ar gaismas mikroskopu (*Leica DM500RB*, *Leica Biosystems Richmond Inc.*, Amerikas Savienotās Valstis), pēc tam apstrādāti ar programmu Image Pro Plus un fiksēti ar digitālo kameru (*Leica DC 300F*, *Leica Microsystem AG*, Vācija).

Katrai preparātu sērijai tika pagatavota pozitīvā kontrole antivielu ražotājfirmu norādītajos audos, kuros vienmēr novērojama pozitīva reakcija. Savukārt kā negatīvā kontrole tika lietoti preparātu paralēlie griezumī, kuros primāra antivielas tika aizstāta ar antivielu atšķaidītāju *Antobody Diluent*.

2.3. Datu apstrādes metodes

Pārskata griezumos visi mikropreparāti tika izvērtēti pēc sekojošiem kritērijiem:

- 1) pēc epitēlija šūnu formas (plakana vai apaļa);

- 2) pēc subepitēlija irdenajos nenoformētajos saistaudos esošo šūnu un šķiedru raksturojuma;
- 3) ir vai nav iekaisuma šūnu infiltrācija;
- 4) kāda ir vaskularizācija salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Lai izvērtētu iekaisuma šūnu infiltrācijas pakāpi, tika noteikts leikocītu blīvums pēc sekojošas shēmas:

- minimāla infiltrācija (1): <10% iekaisuma šūnu redzes laukā;
- neizteikta infiltrācija (2): 10-25% iekaisuma šūnu redzes laukā;
- mērena infiltrācija (3): 26-50% iekaisuma šūnu redzes laukā;
- izteikta infiltrācija (4): >51% iekaisuma šūnu redzes laukā (Erben et al., 2014).

2.3.1. Puskvantitatīvā skaitīšanas metode

Imūnhistoķīmiski pozitīvo struktūru klātbūtne tika izvērtēta atbilstoši puskvantitatīvajai skaitīšanas metodei (Pilmane et al., 1995). Struktūru daudzums tika analizēts piecos nejauši izvēlētos redzes laukos katrā audu griezumā, turpmākai analīzei tika pielietots vidējais struktūru daudzums no šiem redzes laukiem. Pielietotie apzīmējumi apkopoti 2.4. tabulā.

2.4. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto struktūru vērtēšanas kritēriji

Apzīmējums	Skaidrojums
0	neviens pozitīvā struktūra redzes laukā
0/+	retas pozitīvās struktūras redzes laukā
+	maz pozitīvo struktūru redzes laukā
+/++	maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā
++	vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā
++/+++	vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā
+++	daudz pozitīvo struktūru redzes laukā
+++/++++	daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā
++++	ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā

2.3.2. Statistiskās metodes

Pētījuma datu raksturošanai tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes. Katra marķiera aprakstīšanai tika noteikta mediāna un starpkvartīļu amplitūda. Tā kā izveidotā pētījuma izlase neatbilda normālsadalījumam, datu analīzei tika pielietoti neparametriskie testi. Atšķirības starp pētījuma un kontroles grupas datiem tika analizētas, izmantojot Manna–

Vitnija (*Mann–Whitney*) U testu (Riffenburgh, 2012a). Divu mainīgu lielumu savstarpējās atbilstības ciešuma izvērtēšanai tika izmantots Spīrmena (*Spearman*) rangu korelācijas koeficients (rs) (Riffenburgh, 2012b). Rangu skalas izveidošanai puskvantitatīvās metodes rezultāti tika pārveidoti par skaitliskām vērtībām. Datu pārveidošanas sistēma aprakstīta 2.5. tabulā. Iegūtās korelācijas tika interpretētas sekojoši: 0-0,350 tika vērtēta kā vāja korelācija, 0,351-0,700 – vidēji cieša, 0,701-1 – cieša. Rezultātus uzskatīja par statistiski nozīmīgiem, ja p vērtība bija $< 0,05$. Statistiskā analīze tika veikta ar *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 23. versiju (*IBM Corporations*, Amerikas Savienotās Valstis).

2.5. tabula

Puskvantitatīvās metodes rezultātu pārveide statistiskai analīzei

Apzīmējums	Skaidrojums	Skaitliskā vērtība
0	neviena pozitīvā struktūra redzes laukā	0
0/+	retas pozitīvās struktūras redzes laukā	0,5
+	maz pozitīvo struktūru redzes laukā	1,0
+/++	maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	1,5
++	vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	2,0
++/+++	vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	2,5
+++	daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	3,0
+++/>++++	daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	3,5
++++	ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā	4,0

3. REZULTĀTI

3.1. Morfoloģiskā atradne

3.1.1. Rutīnās histoloģijas atradne kontroles pacientiem

Kontroles grupas pārskata preparātos, kas tika iegūti cirkšņa trūces plastikas laikā, konstatējām vispārpieņemtajai relatīvai normai atbilstošu histoloģisko atradni. Visos astoņos preparātos tika identificēti plakanas formas mezoteliocīti (sk. 3.1. att. pielikumā), tomēr jāatzīmē, ka vienā no gadījumiem daļa mezoteliocītu bija apaļas formas. Submezotēlija irdenajos nenoformētajos saistaudos bija vērojami kolagēno šķiedru kūlīši un gar to gaitu izvietoti fibroblasti, kā arī reti, difūzi izvietoti makrofāgi.

Divos gadījumos tika fiksēta neliela atsevišķu asinsvadu skleroze (sk. 3.2. att. pielikumā) un vienā no paraugiem arī neoangiogēnēze bez vizuāli redzamām iekaisuma pazīmēm (sk. 3.3. att. pielikumā). Atsevišķos griezumos bija vērojami dažāda diametra asinsvadi un nervu šķiedru kūlīši.

3.1.2. Rutīnās histoloģijas atradne saaugumu grupas pacientiem

No normas atšķirīgas audu pārmaiņas bija vērojamas visu pētījumā iekļauto saaugumu pacientu audos. Pārskata griezumu izvērtēšana tika veikta pēc 2.3. apakšnodaļā aprakstītās shēmas.

Saaugumu grupas audos bija raksturīgi apaļas formas mezoteliocīti (sk. 3.4. att. pielikumā). Pacientiem ar saaugumiem saistaudos vizualizējām modificētas formas fibroblastus (sk. 3.5. att. pielikumā). Tika vizualizēti haotiski novietoti, blīvi saistaudu šķiedru kūlīši (sk. 3.6. att. pielikumā) un dažkārt arī lieli kolagēno šķiedru sakopojumi bez fibroblastiem (sk. 3.7. att. pielikumā).

Gandrīz visos pārskata paraugos konstatējām iekaisumu ar neitrofilo leukocītu un makrofāgu infiltrāciju. Vairāk nekā 50 % gadījumu iekaisums bija mērens (18 gadījumos) vai izteikts (astoņos gadījumos). 15 gadījumos iekaisuma šūnu infiltrācija tika novērtēta kā neizteikta un septiņos gadījumos minimāla. Daļai pacientu iekaisuma šūnas bija difūzi izvietotas, daļai – perivaskulāri (sk. 3.8. att. pielikumā). Bieži iekaisuma šūnas novietojās ap sklerotizētām arteriolām. Izteikta difūza iekaisuma gadījumā novērojām arī epitelioido šūnu klātbūtni (sk. 3.9. att. pielikumā).

Pārskata griezumos bieži novērojām pilnasinīgus asinsvadus, kā arī neoangiogēnēzi (sk. 3.10. att. pielikumā).

3.2. Imūnhistoķīmiski noteikto faktoru raksturojums

3.2.1. Audu augšanas faktori un to receptori

Transformējošā augšanas faktora beta ($TGF\beta$) klātbūtne kontroles grupas pacientu audos tika konstatēta gan fibroblastos, gan arī mezoteliocītos un endoteliocītos (sk. 3.1. tab.). Kopumā $TGF\beta$ pozitīvās šūnas tika novērotas maz līdz vidēji daudz (+/++) (sk. 3.11. att. pielikumā), tomēr $TGF\beta$ atradne fibroblastos bija variabla. Tā variēja no maz (+) pozitīvām šūnām, galvenokārt, fibroblastiem, līdz pat vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvām šūnām redzes laukā. $TGF\beta$ saturošo endoteliocītu un mezoteliocītu bija maz (+), tomēr divu pacientu audu paraugos tika novērotas maz līdz vidēji daudz (+/++) šīs pozitīvās šūnas.

Transformējošais augšanas faktors beta ($TGF\beta$) tika konstatēts visiem saaugumu grupas pacientiem (sk. 3.2. tab.). Visbiežāk tika novēroti $TGF\beta$ pozitīvi fibroblasti, daļā no paraugiem arī pozitīvi endoteliocīti, makrofāgi un epitelioidās šūnas (sk. 3.12. att. pielikumā). Kopumā vidēji daudz (++) struktūras saturēja $TGF\beta$. Trīs gadījumos tika novērotas maz (+) un astoņos gadījumos maz līdz vidēji daudz (++) $TGF\beta$ pozitīvās struktūras. Savukārt 20 paraugos $TGF\beta$ pozitīvo struktūru bija vidēji daudz (++) , 14 gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (++) un piecos gadījumos – daudz (+++). Salīdzinājumā ar kontroles grupu $TGF\beta$ pozitīvo struktūru **saaugumu grupā** bija **statistiski nozīmīgi vairāk** (sk. 3.3. tab.).

Hepatocītu augšanas faktora (HGF) pozitīvās struktūras kontroles grupā tika konstatētas maz (+) vai pat iezīmējās vien retas (0+) pozitīvās struktūras (sk. 3.1. tab. un 3.13. att. pielikumā). Viena kontroles grupas pacienta audos HGF netika konstatēts. HGF pozitīvi fibroblasti un makrofāgi visbiežāk tika novēroti reti (0+), savukārt mezoteliocīti – maz līdz vidēji daudz (+/++).

Hepatocītu augšanas faktora (HGF) pozitīvie fibroblasti un makrofāgi saaugumu grupā visbiežāk tika novēroti reti (0+) (sk. 3.2. tab.). HGF netika konstatēts 16 audu paraugos. Maz (+) fibroblastu un makrofāgu uzrādīja šo faktoru desmit paraugos. Tikai piecos gadījumos maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) struktūru bija HGF pozitīvas. Atsevišķos audu paraugos bija vērojama fibroblastu izvietojšanās submezoteliālā (sk. 3.14. att. pielikumā). Retos gadījumos tika novērotas daudz/ļoti daudz HGF pozitīvas epitelioidās šūnas (sk. 3.15. att. pielikumā). Statistiski nozīmīga atšķirība starp kopējo HGF pozitīvo struktūru daudzumu saaugumu un kontroles grupas audos netika atrasta (sk. 3.3. tab.), tomēr

iezīmējās **statistiski nozīmīga atšķirība** starp *HGF* pozitīvo **mezoteliocītu daudzumu** ($U = 60,5$; $p = 0,001$), kas saaugumu grupā bija mazāks.

3.1. tabula

TGFβ un HGF pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifs	TGFβ fibroblasti	TGFβ endoteliocīti	TGFβ mezoteliocīti	TGFβ vidējais rādījums	HGF fibroblasti	HGF makrofāgi	HGF mezoteliocīti	HGF vidējais rādījums
1	K8	++	+	+	+/++	+/++	+	+/++	+/++
2	K6	++	+	+	+/++	+	+	++	+
3	K10	++	+	+	+/++	0/+	0/+	+	0/+
4	K5	+	+	+	+	+	+	++	+
5	K2	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+	++	+/++
6	K7	++/+++	+	+	+/++	0	0	0	0
7	K9	++/+++	+	+	+/++	0/+	0/+	+	0/+
8	K4	+/++	+/++	+/++	+/++	0	0	+	0/+
Mediāna		++	+	+	+/++	0/+ līdz +	0/+ līdz +	+ līdz +/++	0/+ līdz +
IQR		0,875	0,75	0,75	0	1,2	0,875	1	0,875

Apzīmējumi: TGFβ – transformējošais augšanas faktors β; HGF – hepatocītu augšanas faktors; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.2. tabula

TGFβ un HGF pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifs	TGFβ fibroblasti	TGFβ makrofāgi	TGFβ endoteliocīti	TGFβ vidējais rādījums	HGF fibroblasti	HGF makrofāgi	HGF mezoteliocīti	HGF vidējais rādījums
1	18	+++	++	0	++/+++	0/+	0/+	0	0/+
2	28	++	+	0	+/++	0/+	+	0	0/+
3	50	+++	0	+/++	++/+++	0	0/+	0	0/+
4	5	+++	+	0	+++	+	+	0	+
5	24	+++	+	0	++/+++	0	0/+	0	0/+
6	27	++	0	0	++	0	0	0	0
7	30	+	0	0	+	+	+	0	+
8	43	++/+++	0	0	++	0	0/+	0/+	0/+
9	52	++/+++	0	0	++/+++	0	0	0	0
10	11	+++	++	0	++	+	++/+++	+	++
11	26	++	0	0	++	0/+	+	0/+	0/+
12	37	++/+++	0	0	++/+++	0	0/+	0	0/+

Nr.	Šifs	TGFβ fibroblasti	TGFβ makrofāgi	TGFβ endoteliocīti	TGFβ vidējais rādījums	HGF fibroblasti	HGF makrofāgi	HGF mezoteliocīti	HGF vidējais rādījums
13	38	++	0	0	++	0	0/+	0	0/+
14	53	++	++	0	++	N	N	N	N
15	48	++	+++	+	++/+++	0	0	0	0
16	8	+++	0	++	++/+++	0/+	+	0	0/+
17	9	++	+	0	++	0/+	+	0	0/+
18	34	++	0	0	++	0/+	+	0	0/+
19	10	+++	++	0	++/+++	0/+	+	+	+
20	33	++	0	0/+	+ / ++	0	0	0	0
21	33.2	++	0	0	++	0	0/+	0	0/+
22	47	+++	0	0	++/+++	0/+	+	0	0/+
23	17	+++	+	0	++/+++	0	0/+	0/+	0/+
24	54	++/+++	0	+	++/+++	0	0	0	0
25	55	+++	++	+	+++	N	N	N	N
26	21	+++	+	+	++	0/+	+	0	0/+
27	29	++	0	0	+ / ++	0	0	0	0
28	44	++	0	0	++	0/+	+	+	+
29	3	++	+	0	+ / ++	0/+	++	++	+
30	13	+++	++	0	++	+	+ / ++	+	+ / ++
31	46	+++	+++	0	+++	+ / ++	+ / ++	+	+ / ++
32	45	++/+++	0	0	++/+++	+	+	+	+
33	1	+	+	+	+	0/+	+	+	+
34	15	+	0	+	+	0	0	0	0
35	25	++	0	0	++	0	0	0	0
36	32	++	+	+	++	+ / ++	++	+	+ / ++
37	22	+++	+	+	++	0	0	0	0
38	4	++	+	+	+ / ++	0/+	+	+	+
39	42	++	0	+	++	+	+	+	+
40	49	++/+++	0	0	++/+++	0	0	0	0
41	20	+++	0	0	++	0/+	+	0/+	0/+
42	31	+	+++	+++	++	+	+	0/+	+
43	35	++/+++	0	0	++/+++	0	0	0	0
44	14	++	+	0	+ / ++	0	0	0	0
45	39	+++	0	0	+++	N	N	N	N
46	41	++	0	0	++	0	0	0	0
47	7	++	0	0	++	+ / ++	++	++	++
48	40	+ / ++	0	0	+ / ++	0	0	+	0/+
49	2	++	0	0	+ / ++	0	0	0	0
50	51	+++	0	0	+++	0	0	0	0

Nr.	Šifrs	TGFβ fibroblasti	TGFβ makrofāgi	TGFβ endoteliocīti	TGFβ vidējais rādījums	HGF fibroblasti	HGF makrofāgi	HGF mezoteliocīti	HGF vidējais rādījums
Mediāna		++	0	0	++	0 līdz 0/+	0/+	0	0/+
IQR		1	1	1	0,5	0,5	1	1	1

Apzīmējumi: TGFβ – transformējošais augšanas faktors β; HGF – hepatocītu augšanas faktors; N – nav datu; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.3. tabula

TGFβ un HGF pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
TGFβ	Saaugumu	50	32,49	1624,50	50,50	<0,001
	Kontroles	8	10,81	86,50		
HGF	Saaugumu	48	27,36	1313,50	137,50	0,182
	Kontroles	8	35,31	282,50		

Apzīmējumi: TGFβ – transformējošais augšanas faktors β; HGF – hepatocītu augšanas faktors.

Bāziskā fibroblastu augšanas faktora (FGF-2) klātbūtne tika novērota visu kontroles pacientu audos (sk. 3.4. tab.). Kopumā bija atrodamas vidēji daudz līdz daudz (+++/++) FGF-2 pozitīvās struktūras. Konstatējām vidēji daudz (++) FGF-2 pozitīvus endoteliocītus un mezoteliocītus, kā arī daudz (+++) FGF-2 pozitīvus fibroblastus (sk. 3.16. att. pielikumā).

Bāziskā fibroblastu augšanas faktora (FGF-2) klātbūtne saaugumu pacientu grupā tika konstatēta 34 no 50 audu paraugiem. Kopumā šī faktora atradne bija variabla – no retām (0/+) FGF-2 pozitīvam struktūrām līdz pat ļoti daudz (+++++) FGF-2 pozitīvām struktūrām (sk. 3.5. tab.). Četros gadījumos tika novērots ļoti daudz (+++++) FGF-2 pozitīvo struktūru, piecos gadījumos – daudz (+++), divos gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (+++/++) un 11 gadījumos – vidēji daudz (++). Divi audu paraugi uzrādīja maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvās struktūras, septiņi paraugi – maz (+) un trīs audu paraugos tika novērotas vien retas (0/+) FGF-2 pozitīvās struktūras. Saaugumu grupā visbiežāk FGF-2 pozitīvi bija fibroblasti un makrofāgi (sk. 3.17. att. pielikumā), ļoti reti tika novēroti pozitīvi endoteliocīti vai mezoteliocīti. Salīdzinājumā ar kontroles grupu FGF-2 pozitīvās struktūras saaugumu grupā bija **statistiski nozīmīgi mazāk** (sk. 3.6. tab.).

Fibroblastu augšanas faktoru receptors 1 (FGFR1) tika konstatēts visos kontroles grupas audu paraugos (sk. 3.4. tab.). Tika novēroti *FGFR1* pozitīvi fibroblasti, endoteliocīti un mezoteliocīti. Sešos gadījumos *FGFR1* pozitīvo struktūru bija maz (+), divos gadījumos – maz līdz vidēji daudz (+/++) (sk. 3.18. att. pielikumā).

Fibroblastu augšanas faktoru receptora 1 (FGFR1) klātbūtne saaugumu grupas audos tika konstatēta visos gadījumos, kaut arī trīs paraugos tās bija vien retas (0/+) *FGFR1* pozitīvās struktūras (sk. 3.5. tab.). Deviņos gadījumos *FGFR1* pozitīvo struktūru bija maz (+), 12 gadījumos – maz līdz vidēji daudz (+/+++), 13 gadījumos – vidēji daudz (++) , astoņos gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ un piecos gadījumos – daudz (+++). Tika novēroti *FGFR1* pozitīvi fibroblasti, makrofāgi (sk. 3.19. att. pielikumā) un atsevišķos paraugos arī endoteliocīti. Kaut arī 44 audu paraugos *FGFR1* pozitīvi endoteliocīti netika novēroti, bija atsevišķi paraugi, kuros iezīmējās pozitīvas arī šīs šūnas. Vienā gadījumā to bija maz (+), vienā – maz līdz vidēji daudz (+/+++), trīs gadījumos – vidēji daudz (++) un vienā gadījumā – daudz (+++). *FGFR1* klātbūtne saaugumu grupā un kontroles grupā **statistiski nozīmīgi atšķīrās** (sk. 3.6. tab.). Kaut arī kopumā **pētījuma grupā** *FGFR1* pozitīvo struktūru novēroja **vairāk**, iezīmējās atšķirības starp dažādu šūnu tipiem. Fibroblastu gadījumā atšķirības starp grupām netika konstatētas ($U = 195,5$; $p = 0,916$), savukārt *FGFR1* pozitīvi **endoteliocīti** pētījuma grupā bija **statistiski nozīmīgi mazāk** ($U = 44,0$; $p < 0,001$).

3.4. tabula

FGF-2 un FGFR1 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifrs	FGF-2 fibroblasti	FGF-2 endoteliocīti	FGF-2 mezoteliocīti	FGF-2 vidējais rādījums	FGFR1 fibroblasti	FGFR1 endoteliocīti	FGFR1 mezoteliocīti	FGFR1 vidējais rādījums
1	K8	+++	++	++	++/+++	+	+	+	+
2	K6	+++	++	++/+++	++/+++	+/++	+	+/++	+/++
3	K10	++	++	+/++	++	+	+	+	+
4	K5	+++	++	++	++/+++	+	+	+	+
5	K2	+++	++	++/+++	++/+++	+	+	+	+
6	K7	+++	++	++	++/+++	+	+	+	+
7	K9	+++	++	++	++/+++	+/++	+	+	+
8	K4	+++	++	+++	+++	++	+	++	+/++
Mediāna		+++	++	++	++/+++	+	+	+	+
IQR		0	0	0,5	0	0,5	0	0,375	0,375

Apzīmējumi: FGF-2 – bāziskais fibroblastu augšanas faktors; FGFR1 – fibroblastu augšanas faktoru receptors-1; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

FGF-2 un FGFR1 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifrs	FGF-2 fibroblasti	FGF-2 makrofāgi	FGF-2 endoteliocīti	FGF-2 vidējais rādījums	FGFR1 fibroblasti	FGFR1 makrofāgi	FGFR1 endoteliocīti	FGFR1 vidējais rādījums
1	18	+	0	0	0/+	++	+	0	+ / ++
2	28	0	0	0	0	0	0	0	0
3	50	0	0	0	0	0	0	0	0
4	5	0	0	0	0	0	0	0	0
5	24	0	0	0	0	++	0	0	+
6	27	0	++	0	++	0	0	0	0
7	30	0	0	0	0	++	0	0	+
8	43	0	0	0	0/+	0	++	0	++
9	52	+	++	+	+ / ++	+++	+++	0	+++
10	11	0	++++	0	++++	0	++	0	++
11	26	0	0	0	0	0	0	0	0
12	37	+	0	0	+	0	0	0	0
13	38	+	0	0	+	0	0	0	0
14	53	++	++	0	++	+++	+++	0	+++
15	48	0	0	0	0	+	+++	0	++
16	8	0	0	0	0	0	0	0	0
17	9	0	0	0	0	++	0	0	+
18	34	0	0	0	0	0	0	0	0
19	10	0	0	0	0	0	++	0	++
20	33	+++	+++	0	+++	+++	+++	+	+++
21	33.2	+	0	0	+	+	0	0	+
22	47	++	++	0	++	++	+++	0	++
23	17	+++	++++	0	++++	+++	+++	+ / ++	+ / +++
24	54	+	+	0	+	0	+++	++	+ / +++
25	55	++	++	0	++	+ / +++	+++	0	+ / +++
26	21	+++	++++	+	++++	+++	+++	0	+++
27	29	+	++	0	+	+	++	0	+ / ++
28	44	+++	+++	0	+++	++	+++	0	+ / +++
29	3	0	+++	0	+++	0	0/+	0	0/+
30	13	++	++	0	++	++	+++	0	++
31	46	++	++	0	++	+++	+++	++	+ / +++
32	45	0	0	0	0	+	++	0	+ / ++
33	1	0	0	0	0	0	0/+	0	0/+
34	15	++	0	0	++	++	+	0	+ / ++
35	25	+	0	0	0/+	++	+	0	+
36	32	+++	+++	0	+++	0	++	0	+ / ++
37	22	++	0	0	++	++	++	0	++
38	4	0	0	0	0	0	++	0	+ / ++
39	42	+	++	0	+ / ++	++	++	++	++

Nr.	Šifrs	FGF-2 fibroblasti	FGF-2 makrofāgi	FGF-2 endoteliocīti	FGF-2 vidējais rādījums	FGFR1 fibroblasti	FGFR1 makrofāgi	FGFR1 endoteliocīti	FGFR1 vidējais rādījums
40	49	++	+++	0	++	+ / ++	0	0	+ / ++
41	20	+++	++++	0	++++	+++	+++	0	+++
42	31	0	++	0	++	+	0	0	+
43	35	0	0	0	0	0	0	0	0
44	14	++	+++	0	++ / +++	++	++	0	++
45	39	+	0	0	+	0	0	0	0
46	41	++ / +++	0	0	++ / +++	++	0	+++	++ / +++
47	7	0	+	0	+	++	+++	0	++
48	40	+++	+++	0	+++	+++	+++	0	+++
49	2	0	0	0	0	0	0	0	0
50	51	+	++ / +++	0	++	0	+++	0	++ / +++
Mediāna		+	0	0	+	+	++	0	++
IQR		2	2,125	0	2,0	2,0	3,0	0	1,125

Apzīmējumi: FGF-2 – bāziskais fibroblastu augšanas faktors; FGFR1 – fibroblastu augšanas faktoru receptors-1; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; + / ++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ / +++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.6. tabula

FGF-2 un FGFR1 pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
FGF-2	Saaugumu	50	27,16	1358,00	83,00	0,007
	Kontroles	8	44,13	353,00		
FGFR1	Saaugumu	50	31,88	1594,00	81,00	0,006
	Kontroles	8	14,63	117,00		

Apzīmējumi: FGF-2 – bāziskais fibroblastu augšanas faktors; FGFR1 – fibroblastu augšanas faktora receptors 1.

3.2.2. Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (VEGF)

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (VEGF) kontroles grupas audos tika novērots maz līdz vidēji daudz (+ / ++) vai vidēji daudz (++) (sk. 3.7. tab. un 3.20. att. pielikumā) šūnās. Tika konstatēti VEGF pozitīvi endoteliocīti, mezoteliocīti, fibroblasti un makrofāgi.

Vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (VEGF) klātbūtne tika novērota visos saaugumu grupas audos (sk. 3.8. tab.). 18 audu paraugos bija vidēji daudz līdz daudz

(++/+++) *VEGF* pozitīvo struktūru, 20 paraugos – vidēji daudz (++) , četros paraugos – maz līdz vidēji daudz (+/++). Tikai sešos gadījumos tika konstatētas maz (+) vai retas (0/+) *VEGF* pozitīvās struktūras. Pozitīvu reakciju uzrādīja **endoteliocīti un mezoteliocīti**, tomēr šo šūnu daudzums saaugumu grupā un kontroles grupā **nebija statistiski atšķirīgs** (sk. 3.9. tab.). Savukārt *VEGF* pozitīvi **makrofāgi** (sk. 3.21. att. pielikumā) pētījuma grupā tika novēroti **statistiski nozīmīgi vairāk** (sk. 3.9. tab.).

3.7. tabula

VEGF pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifrs	VEGF endoteliocīti	VEGF fibroblasti	VEGF makrofāgi	VEGF vidējais rādījums
1	K8	+	++	+	+/++
2	K6	++	+/++	+/++	++
3	K10	++	++	++	++
4	K5	++	+/++	+/++	+/++
5	K2	++	++	+/++	++
6	K7	++	++	++	++
7	K9	+/++	+/++	+/++	+/++
8	K4	++	++	++	++
Mediāna		++	++	+/++	++
IQR		0,375	0,5	0,5	0,5

Apzīmējumi: VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors; IQR – starpkvartīlu amplitūda. Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.8. tabula

VEGF pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifrs	VEGF endoteliocīti	VEGF fibroblasti	VEGF makrofāgi	VEGF vidējais rādījums
1	18	++	+	++	++
2	28	++	++	++/+++	++/+++
3	50	0/+	0/+	+	0/+
4	5	+	+/++	+/++	+/++
5	24	+	+	+/++	+
6	27	++	+/++	++	++
7	30	++/+++	+/++	++/+++	++/+++
8	43	+	+	++/+++	++
9	52	+/++	+/++	++/+++	++
10	11	+	+	++/+++	++
11	26	++	++	+++	++/+++
12	37	+/++	+	++	+/++
13	38	+	+	++	+/++

3.8. tabulas nobeigums

Nr.	Šifrs	VEGF endoteliocīti	VEGF fibroblasti	VEGF makrofāgi	VEGF vidējais rādījums
14	53	N	N	N	N
15	48	+	+	++	++
16	8	+/++	+	++	+/++
17	9	+	+	++/+++	++
18	34	++	++	+++	++/+++
19	10	+	+	+++	++
20	33	++/+++	+/++	++/+++	++/+++
21	33.2	++	++	++/+++	++/+++
22	47	+	+	++/+++	++
23	17	++	+/++	++/+++	++/+++
24	54	++	++	++/+++	++/+++
25	55	N	N	N	N
26	21	++	++	++/+++	++/+++
27	29	++	+	++/+++	++
28	44	+	+	+++	++
29	3	+	++	++/+++	++/+++
30	13	+	+	+++	++
31	46	++	+/++	++/+++	++/+++
32	45	++	+/++	+++	++/+++
33	1	++	++	++/+++	++/+++
34	15	++	++	++	++
35	25	++	+/++	++/+++	++/+++
36	32	+	++	+++	++
37	22	+/++	+	+	+
38	4	++	+/++	++/+++	++/+++
39	42	+/++	++	++/+++	++/+++
40	49	0/+	0/+	0/+	0/+
41	20	++	++	++/+++	++/+++
42	31	+/++	+/++	++/+++	++
43	35	0/+	0/+	0/+	0/+
44	14	+	+/++	++	++
45	39	+	+	++/+++	++
46	41	+/++	+/++	++/+++	++
47	7	++	++	++/+++	++/+++
48	40	+	+	++/+++	++
49	2	+/++	+/++	++/+++	++
50	51	0/+	0	0/+	0/+
Mediāna		+/++	+/++	++/+++	++
IQR		1	1	0,5	0,5

Apzīmējumi: VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors; IQR – starpkvartīļu amplitūda, N – nav datu. Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

VEGF pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
VEGF endoteliocīti	Saaugumu	48	27,13	1302,00	126,00	0,1
	Kontroles	8	36,75	294,00		
VEGF fibroblasti	Saaugumu	48	26,43	1268,50	92,50	0,015
	Kontroles	8	40,94	327,50		
VEGF makrofāgi	Saaugumu	48	31,23	1499,00	61,00	0,001
	Kontroles	8	12,13	97,00		
VEGF	Saaugumu	48	29,92	1436,00	124,00	0,089
	Kontroles	8	20,00	160,00		

Apzīmējumi: VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors.

3.2.3. Difūzās neiroendokrīnās sistēmas vispārējie marķieri

Proteīna gēnu produkta 9,5 (PGP 9.5) pozitīvas nervu šķiedras, izmainītas formas fibroblasti un mezoteliocīti (sk. 3.10. tab. un 3.22. att. pielikumā) kontroles grupas audos tika konstatēti vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (++/+++).

Proteīna gēnu produktu 9,5 (PGP 9.5) saaugumu grupā novērojām nervu šķiedrās un modificētos (pēc formas izmainītos) fibroblastos. Lielākā daļa PGP 9.5 pozitīvo nervu šķiedru lokalizējās ap asinsvadiem (sk. 3.23. att. pielikumā), dažas tika atrastas asinsvadu sienīnās. Saaugumu grupā PGP 9.5 pozitīvās struktūras visbiežāk tika novērotas maz līdz vidēji daudz (+/++) vai vidēji daudz (++) (sk. 3.11. tab.). Sešos gadījumos pozitīvo struktūru bija vidēji daudz līdz daudz (++/+++), savukārt citos septiņos gadījumos tika konstatētas maz (+) PGP 9.5 pozitīvās struktūras. Kaut arī šī faktora klātbūtne tika novērota visos saaugumu grupas audu paraugos, PGP 9.5 **atradne saaugumu grupā** bija **statistiski nozīmīgi mazāka** (sk. 3.12. tab.).

Hromogranīna A (CgA) klātbūtne kontroles grupā tika konstatēta nelielā daudzumā struktūru (sk. 3.10. tab.). Iezīmējās maz (+) līdz vidēji daudz (++) perēkļveidīgi CgA pozitīvu izmainītas un neizmainītas formas fibroblastu (sk. 3.24. att. pielikumā) un reti (0/+) pozitīvi endoteliocīti un mezoteliocīti.

Hromogranīna A (CgA) pozitīvas struktūras saaugumu grupā vispār netika atrastas 18 audu paraugos no 50. Atsevišķos audu paraugos iezīmējās reti (0/+) vai maz (+) pozitīvi endoteliocīti, kā arī dažkārt tika novēroti CgA pozitīvi makrofāgi. Jāatzīmē, ka vienā no gadījumiem novērojām CgA pozitīvas epitelioidās šūnas (sk. 3.25. att. pielikumā). CgA pozitīvu fibroblastu daudzums variēja no retām līdz pat daudz šūnām (sk. 3.11. tab. un 3.26.

att. pielikumā). Kopumā daudz (++++) CgA pozitīvās struktūras tika novērotas vienā gadījumā, vidēji daudz līdz daudz (++) – divos gadījumos, vidēji daudz (++) – piecos gadījumos. Septiņos audu paraugos pozitīvas bija maz līdz vidēji daudz (+/++) struktūras un 14 paraugos iezīmējās maz (+) CgA pozitīvo struktūru. Salīdzinājumā ar kontroles grupu **statistiski nozīmīga atšķirība netika konstatēta** (sk. 3.12. tab.).

3.10. tabula

PGP 9.5 un CgA pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifrs	PGP 9.5 fibroblasti	PGP 9.5 mezoteliocīti	PGP 9.5 neru šķiedras	PGP 9.5 vidējais rādījums	CgA fibroblasti	CgA mezoteliocīti	CgA endoteliocīti	CgA vidējais rādījums
1	K8	++	++	++	++	+/+++	0/+	0/+	+
2	K6	++	+/+++	++	++	0/+	0/+	0/+	0/+
3	K10	++/+++	++	++	++/+++	+/+++	0/+	0/+	+
4	K5	++	+/+++	++/+++	++/+++	+	0/+	0/+	+
5	K2	++/+++	++	++	++/+++	+	0/+	0/+	+
6	K7	++	++	++	++	+	+	+	+
7	K9	++/+++	++	++	++/+++	+/+++	0/+	0/+	+
8	K4	++/+++	++/+++	++/+++	++/+++	+	+/+++	+/+++	+/+++
Mediāna		++ līdz ++/+++	++	++	++/+++	+	0/+	0/+	+
IQR		0,5	0,375	0,375	0,5	0,5	0,375	0,375	0

Apzīmējumi: PGP 9.5 – proteīna gēnu produkts 9,5; CgA – hromogranīns A; IQR – starpkvartīlu amplitūda. Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.11. tabula

PGP 9.5 un CgA pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifrs	PGP 9.5 fibroblasti	PGP 9.5 endoteliocīti	PGP 9.5 nervu šķiedras	PGP 9.5 vidējais rādījums	CgA fibroblasti	CgA makrofāgi	CgA endoteliocīti	CgA vidējais rādījums
1	18	++	+	+	+/+++	0	0	0	0
2	28	+/+++	+	+/+++	+/+++	0	0	0	0
3	50	+	0	++	+/+++	0	0	0	0
4	5	+/+++	0/+	+/+++	+/+++	0	0	0	0/+
5	24	0/+	0/+	++	++	0	0	0	+
6	27	++	+	++/+++	++	0	0	0	0
7	30	++	+	++/+++	++/+++	0	0	0	0
8	43	+/+++	0	+/+++	+/+++	0	0	0	0
9	52	++	+	++	++	0	0	0	0

Nr.	Šifrs	PGP 9.5 fibroblasti	PGP 9.5 endoteliocīti	PGP 9.5 nervu šķiedras	PGP 9.5 vidējais rādījums	CgA fibroblasti	CgA makrofāgi	CgA endoteliocīti	CgA vidējais rādījums
10	11	++/+++	+	++/+++	++/+++	0	0	0	0/+
11	26	++	0/+	+ /++	+ /++	+	+	0	+
12	37	+ /++	+	+ /++	+ /++	+	0	0	+
13	38	+	0	+	+	+	0	0	+
14	53	N	N	N	N	++	++	0	++
15	48	+ /++	+	+	+ /++	0	0	0	0
16	8	+	0	+	+	+	0/+	0/+	+
17	9	+ /++	+	++	+ /++	+ /++	+ /++	+	+ /++
18	34	++	0	+	+ /++	0	0	0	0
19	10	++	+	++	++	0	0	0	0
20	33	++	+	++	++	0	0	+	0/+
21	33.2	+	0	+	+	0	0	0	0
22	47	++	0	+	+ /++	0	0	0	0
23	17	++/+++	+	++	++	0	0	0	0
24	54	+	0	+	+	0/+	0/+	0	0/+
25	55	N	N	N	N	0	0	0	+
26	21	++	+	++	++	++/+++	++/+++	0	++/+++
27	29	++	+	++	++	+	+	0	+
28	44	++	0/+	+	++	+ /++	+ /++	0	+ /++
29	3	++/+++	+	++	++	0	0	0	+
30	13	++	+	++/+++	++/+++	0	0	0	0
31	46	++	+	++	++	0	0	0	0
32	45	++	0	+	+ /++	0	0	0	0
33	1	++	+	++	++	0	0	0	0
34	15	++/+++	+	++/+++	++/+++	0/+	0	0	+
35	25	++	0	++	++	+++	0	0	+++
36	32	++/+++	0	+ /++	++	+	0	0	+
37	22	0/+	0	+	+	++	0	0	++
38	4	++	+	+++	++/+++	0	0	0	+
39	42	++	0	++	++	++	++	0	+ /++
40	49	+	0/+	+	+	0	0	0	0
41	20	++	0/+	+	+ /++	++	++	0	++
42	31	++	0	++	++	+ /++	+ /++	0	+ /++
43	35	+ /++	0	+	+ /++	0	+	0	+
44	14	++	0	+	+ /++	++	+	0	++
45	39	+ /++	0	++	+ /++	0	0	0	+ /++
46	41	++	+	+	++	0	0	0	+ /++
47	7	++/+++	+	++/+++	++/+++	+	0	0	+ /++
48	40	++	0	+	+ /++	+	0	0	+
49	2	++	+	+	+ /++	++/+++	++/+++	++	++/+++

Nr.	Šifrs	PGP 9.5 fibroblasti	PGP 9.5 endoteliocīti	PGP 9.5 nervu šķiedras	PGP 9.5 vidējais rādījums	CgA fibroblasti	CgA makrofāgi	CgA endoteliocīti	CgA vidējais rādījums
50	51	+	0	+	+	++	++	0	++
Mediāna		++	0/+	+ / ++	+ / ++	0	0	0	+
IQR		0,5	1,0	1,0	0,5	1,125	1,0	0	0,5

Apzīmējumi: PGP 9.5 – proteīna gēnu produkts 9,5; CgA – hromogranīns A; N – nav datu; IQR – starpkvartīlu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

PGP 9.5 un CgA pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
PGP 9.5	Saaugumu	48	25,72	1234,50	58,50	0,001
	Kontroles	8	45,19	361,50		
CgA	Saaugumu	50	28,91	1445,50	170,50	0,491
	Kontroles	8	33,19	265,50		

Apzīmējumi: PGP 9.5 – proteīna gēnu produkts 9,5; CgA – hromogranīns A.

3.2.4. Audu iekaisuma citokīni

Interleikīna-1 alfa (*IL-1α*) klātbūtne tika novērota visu kontroles pacientu audu šūnās (sk. 3.13. tab.). Konstatējām vidēji daudz (++) *IL-1α* saturošus fibroblastus un mezoteliocītus (sk. 3.27. att. pielikumā). Viena kontroles pacienta audos *IL-1α* pozitīvās šūnas bija maz līdz vidēji daudz (+/+).

Interleikīna-1 alfa (*IL-1α*) atradne saaugumu grupā bija variablā struktūru daudzumā. Kopumā tika konstatēti maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvi makrofāgi un fibroblasti, ieskaitot strukturāli izmainītus fibroblastus (sk. 3.14. tab. un 3.28. att. pielikumā). Saaugumu audos vidēji daudz līdz daudz (++/++) pozitīvo struktūru tika konstatēts četros gadījumos, vidēji daudz (++) – 13 gadījumos, bet maz līdz vidēji daudz (+/++) – 10 gadījumos. Astoņos audu paraugos bija maz (+) un 14 – retas (0/+) *IL-1* pozitīvās šūnas. Vienā gadījumā *IL-1* pozitīvās struktūras netika novērotas. Neparametriskais Manna-Vitnija U tests apstiprināja, ka saaugumu skartos audos, salīdzinot ar kontroles grupas audiem, *IL-1α* pozitīvo struktūru **daudzums ir statistiski nozīmīgi mazāks** (sk. 3.15. tab.).

Interleikīna-4 (IL-4) klātbūtne kontroles grupas audos tika novērota visos audu paraugos. *IL-4* pozitīvi fibroblasti un mezoteliocīti piecos paraugos bija vidēji daudz (++) un trīs paraugos – vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ (sk. 3.13. tab. un 3.29. att. pielikumā).

Interleikīna-4 (IL-4) pozitīvie fibroblasti un makrofāgi saaugumu grupā visbiežāk tika konstatēti maz (+) vai maz līdz vidēji daudz (++)/+++ (sk. 3.14. tab. un 3.30. att. pielikumā). Tomēr astoņos gadījumos tika novērotas vidēji daudz (++) pozitīvās šūnas, piecos gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ un vienā gadījumā pozitīvo fibroblastu un makrofāgu bija daudz (+++). Retas (0/+) *IL-4* pozitīvās struktūras bija vērojamas piecos gadījumos, savukārt atlikušajos piecos pētījuma audu paraugos *IL-4* pozitīvās struktūras netika novērotas. Atsevišķos gadījumos tika identificētas *IL-4* pozitīvas epitelioidās šūnas (sk. 3.31. att. pielikumā). Kopējā *IL-4* atradne **saaugumu grupā** bija **statistiski nozīmīgi mazāka** (sk. 3.15. tab.).

Interleikīns-6 (IL-6) tika konstatēts visiem pacientiem kontroles grupā. Visbiežāk (piecos gadījumos) pozitīvo fibroblastu un mezoteliocītu bija vidēji daudz līdz daudz (++)/+++), atlikušajos trijos gadījumos bija vidēji daudz (++) *IL-6* pozitīvu šūnu (sk. 3.13. tab. un 3.32. att. pielikumā).

Interleikīna-6 (IL-6) klātbūtne saaugumu grupā tika novērota visos audu paraugos. *IL-6* pozitīvas iekaisuma šūnas (neitrofilos leukocītus, makrofāgus) un fibroblastus, ieskaitot izmainītos fibroblastus (sk. 3.33. att. pielikumā), astoņos saaugumu audu paraugos novēroja daudz (+++), 12 paraugos – vidēji daudz līdz daudz (++)/+++), 11 paraugos – vidēji daudz (++) un deviņos paraugos – maz līdz vidēji daudz (++)/+++ (sk. 3.14. tab.). Maz (+) *IL-6* pozitīvo struktūru bija vēl deviņos gadījumos. Atsevišķos audu paraugos tika konstatētas *IL-6* pozitīvas epitelioidās šūnas (sk. 3.34. att. pielikumā). Šī faktora gadījumā **netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība** starp saaugumu un kontroles grupu (sk. 3.15. tab.).

Interleikīna-7 (IL-7) pozitīvie fibroblasti un makrofāgi kontroles grupā bija vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ vai daudz (+++) (sk. 3.13. tab. un 3.35. att. pielikumā). Pozitīvu reakciju novērojām arī mezotēlijā un endotēlijā (sk. 3.36. att. pielikumā).

Interleikīna-7 (IL-7) klātbūtne saaugumu audos tika novērota fibroblastos, makrofāgos, endoteliocītos un epitelioidajās šūnās (sk. 3.37. un 3.38. att. pielikumā). Visbiežāk tika novērots daudz (+++), vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ vai vidēji daudz (++) *IL-7* pozitīvo struktūru (sk. 3.14. tab.). Tikai sešos gadījumos bija maz (+) vai maz līdz vidēji daudz (++)/+++ pozitīvo *IL-7* struktūru. *IL-7* atradne saaugumu grupā **statistiski nozīmīgi neatšķīrās** no kontroles grupas (sk. 3.15. tab.).

Interleikīna-8 (IL-8) atradne kontroles pacientu audos bija pārliecinoša. Vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ mezoteliocīti un fibroblasti saturēja IL-8 (sk. 3.13. tab. un 3.39. att. pielikumā).

Interleikīna-8 (IL-8) klātbūtne saaugumu grupas pacientu audos bija variabla (sk. 3.14. tab.). Visbiežāk maz (+) fibroblasti un makrofāgi saturēja IL-8 un šādu pacientu bija 14. Maz līdz vidēji daudz (++)/+++ IL-8 pozitīvo šūnu bija septiņos gadījumos, vidēji daudz (++) (sk. 3.40. att. pielikumā) – desmit gadījumos un vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ – sešos gadījumos. Divu pacientu saaugumu audos IL-8 atradne sasniedza daudz (+++) pozitīvās struktūras. Vienlaikus astoņiem pacientiem tika novēroti tikai reti (0/+) IL-8 pozitīvi fibroblasti un makrofāgi. Trīs saaugumu grupas audu paraugos IL-8 klātbūtne netika konstatēta. Kopumā saaugumu grupā IL-8 pozitīvo struktūru, salīdzinot ar kontroles grupu, bija **statistiski nozīmīgi mazāk** (sk. 3.15. tab.).

Interleikīns-10 (IL-10) kontroles grupas audos tika atrasts vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ struktūrās (sk. 3.13. tab.). Visbiežāk pozitīvi bija mezoteliocīti (sk. 3.41. att. pielikumā), kā arī makrofāgi un fibroblasti (sk. 3.42. att. pielikumā).

Interleikīns-10 (IL-10) saaugumu grupas audos tika konstatēts makrofāgos, epitelioidajās šūnās, neitrofilajos leukocītos un fibroblastos (sk. 3.43. un 3.44. att. pielikumā). Kopumā novērojām vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ IL-10 pozitīvās struktūras un šādu pacientu arī bija visvairāk – 22 (sk. 3.14. tab.). Daudz (+++) IL-10 pozitīvo šūnu tika novērots deviņos gadījumos un vidēji daudz (++) – desmit gadījumos. Četros audu paraugos IL-10 pozitīvās struktūras tika konstatētas maz līdz vidēji daudz (++)/+++, divos – maz (+), bet atlikušajos divos bija novērojama vien reta (0/+) IL-10 klātbūtne. **Statistiski nozīmīga atšķirība** starp grupām **netika konstatēta** (sk. 3.15. tab.).

Tumoru nekrozes faktora alfa (TNF α) klātbūtne tika novērota visu kontroles grupas pacientu audos. Kopumā bija vērojami vidēji daudz (++) pozitīvi makrofāgi un fibroblasti (sk. 3.13. tab. un 3.45. att. pielikumā).

Tumoru nekrozes faktoru alfa (TNF α) saturošo šūnu klātbūtne saaugumu grupā bija pārliecinoša – visbiežāk jeb 27 gadījumos tika novērotas vidēji daudz (++) TNF α pozitīvās struktūras (sk. 3.14. tab.). TNF α saturēja fibroblasti un makrofāgi (sk. 3.46. att. pielikumā). Astoņos gadījumos konstatējām izteikti pozitīvas epitelioidās šūnas (sk. 3.47. att. pielikumā). Jāatzīmē, ka divos audu paraugos TNF α pozitīvās struktūras bija pat vidēji daudz līdz daudz (++)/+++. TNF α pozitīvās šūnas 15 gadījumos tika novērotas maz līdz vidēji daudz (++)/+++, bet atlikušajos divos audu paraugos – maz (+) vai retas (0/+). Starp saaugumu un kontroles grupas pozitīvajām struktūrām **netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība**.

Iekaisuma citokīnu pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šīfs	IL-1α fibroblasti	IL-1α mezoteliocīti	IL-1α vidējais rādījums	IL-4 fibroblasti	IL-4 mezoteliocīti	IL-4 vidējais rādījums	IL-6 fibroblasti	IL-6 mezoteliocīti	IL-6 vidējais rādījums	IL-7 fibroblasti	IL-7 mezoteliocīti	IL-7 vidējais rādījums	IL-8 fibroblasti	IL-8 mezoteliocīti	IL-8 vidējais rādījums	IL-10 fibroblasti	IL-10 mezoteliocīti	IL-10 vidējais rādījums	TNFα fibroblasti	TNFα mezoteliocīti	TNFα vidējais rādījums
1	K8	++	+/+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2	K6	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3	K10	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4	K5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5	K2	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	K7	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
7	K9	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8	K4	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Mediāna		++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
IQR		0	0,875	0	0,75	1	0,5	0,375	1	0,5	0	0,875	0,5	0,375	0,5	0	0,875	0,875	0,5	0	0	0

Apzīmējumi: IL-1α – interleikīns-1alfa; IL-4 – interleikīns-4; IL-6 – interleikīns-6; IL-7 – interleikīns-7; IL-8 – interleikīns-8; IL-10 – interleikīns-10; TNFα – tumoru nekrozes faktors alfa; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/- – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++/+ – daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++++ – ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.14. tabula

Iekaisuma citokīnu pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifs	IL-1α fibroblasti	IL-1α makrofāgi	IL-1α vidējais rādījums	IL-4 fibroblasti	IL-4 makrofāgi	IL-4 vidējais rādījums	IL-6 fibroblasti	IL-6 makrofāgi	IL-6 vidējais rādījums	IL-7 fibroblasti	IL-7 makrofāgi	IL-7 vidējais rādījums	IL-8 fibroblasti	IL-8 makrofāgi	IL-8 vidējais rādījums	IL-10 fibroblasti	IL-10 makrofāgi	IL-10 vidējais rādījums	TNFα fibroblasti	TNFα makrofāgi	TNFα vidējais rādījums
1	18	0/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
2	28	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
3	50	0	0	0/+	0/+	0	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
4	5	0	0/+	0/+	+/+	+/+	0	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	0/+	0/+	+/+	0	0/+	+/+	+/+	+/+
5	24	0	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	0	0/+	0/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+
6	27	+	0	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
7	30	+/+	+/+	+/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
8	43	0	0/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	0/+	0/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
9	52	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	0	0	0	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
10	11	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
11	26	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
12	37	0	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
13	38	0	0/+	0/+	0	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
14	53	+/+	+/+	+/+	N	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

3.14. tabulas turpinājums

Nr.	Šifs	IL-1a fibroblasti	IL-1a makrofāgi	IL-1a vidējais rādījums	IL-4 fibroblasti	IL-4 makrofāgi	IL-4 vidējais rādījums	IL-6 fibroblasti	IL-6 makrofāgi	IL-6 vidējais rādījums	IL-7 fibroblasti	IL-7 makrofāgi	IL-7 vidējais rādījums	IL-8 fibroblasti	IL-8 makrofāgi	IL-8 vidējais rādījums	IL-10 fibroblasti	IL-10 makrofāgi	IL-10 vidējais rādījums	TNFα fibroblasti	TNFα makrofāgi	TNFα vidējais rādījums
15	48	+	+/+	+/+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+
16	8	+	+	+	+	0/+	0/+	+	+	+	+	+	+	0	0/+	0/+	+	+	+/	+/+	+/+	+/+
17	9	+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/	+	+	+	0/+	+	+	+	+	+/	+/+	+/+	+/+
18	34	0	+	0/+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+	+	0	+	+	+/	+/	+	+	+
19	10	+	+	+/+	+	+/+	+/+	+	+/	+/	+	+	+/	+	+	+	+	+	+/	+/	+/	+/
20	33	+	+	+	+/	+	+	+/	+	+/	+	+	+/	+/	+/	+/	+	+	+/	+	+	+
21	33. 2	0	0	+	+	0/+	0/+	+	+	+	+	+	+	0/+	0/+	0/+	N	N	N	+/	+/	+/
22	47	0	+/	+/+	+	+	+	+	+/	+/	+/	+/	+/	0/+	0/+	0/+	+/	+	+	+	+	+
23	17	+/	+	+	+/	+/	+/	+	+	+	+	+	+	+/	+	+	+/	+	+	+	+	+
24	54	0	+/	+/	+	+	+	+	+/	+/	+	+	+/	+	+	+	+/	+/	+/	+	+/	+
25	55	0/+	+/	+/	+	+/	+/	+	+/	+/	+/	+/	+/	+/	+	+	+/	+/	+/	N	N	N
26	21	+	+	+	+/	+/	+/	+	+	+	+	+	+/	+/	+/	+/	+	+	+	+/	+/	+/
27	29	+	+	+/	+	0/+	0/+	+	+/	+/	+	+	+/	0/+	0/+	0/+	+/	+	+	+/	+/	+/

3.14. tabulas turpinājums

Nr.	Šifs	IL-1a fibroblasti	IL-1a makrofāgi	IL-1a vidējais rādījums	IL-4 fibroblasti	IL-4 makrofāgi	IL-4 vidējais rādījums	IL-6 fibroblasti	IL-6 makrofāgi	IL-6 vidējais rādījums	IL-7 fibroblasti	IL-7 makrofāgi	IL-7 vidējais rādījums	IL-8 fibroblasti	IL-8 makrofāgi	IL-8 vidējais rādījums	IL-10 fibroblasti	IL-10 makrofāgi	IL-10 vidējais rādījums	TNFα fibroblasti	TNFα makrofāgi	TNFα vidējais rādījums
28	44	0	++ ++	++ ++	0	+	+	++	++	++ ++	++	++	++ ++	+	++ ++	+	++ ++	++ ++	++ ++	++	++	++
29	3	0	+	0	+	+	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
30	13	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++ ++	++	++	++
31	46	++ ++	+	++ ++	++	++ ++	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++	++
32	45	0	0	0	+	+	++ ++	++	++	++ ++	++	++	++ ++	+	++	++ ++	++	++	++ ++	++	++	++
33	1	+	++	+	0	+	++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++
34	15	0	0	0	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++	++
35	25	+	0	+	+	++	++ ++	++	++	++ ++	++	++ ++	++ ++	+	++	+	++	++	++	++ ++	++ ++	++ ++
36	32	++ ++	++	++	++ ++	++ ++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++ ++	++	++	++
37	22	+	++	++ ++	++ ++	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
38	4	0	+	0	0	+	++	++	++	++ ++	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++ ++	++	++	++
39	42	0	++ ++	++ ++	0	0	++	++	++	++	++ ++	++ ++	++ ++	++	++ ++	++ ++	++ ++	++	++	++	++	++
40	49	0	+	0	+	+	++ ++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++ ++	++ ++	++ ++	0
41	20	++	++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++ ++	++	++	++	++ ++	++ ++	++	++

3.14. tabulas nobeigums

Nr.	Šifs	IL-1a fibroblasti	IL-1a makrofāgi	IL-1a vidējais rādījums	IL-4 fibroblasti	IL-4 makrofāgi	IL-4 vidējais rādījums	IL-6 fibroblasti	IL-6 makrofāgi	IL-6 vidējais rādījums	IL-7 fibroblasti	IL-7 makrofāgi	IL-7 vidējais rādījums	IL-8 fibroblasti	IL-8 makrofāgi	IL-8 vidējais rādījums	IL-10 fibroblasti	IL-10 makrofāgi	IL-10 vidējais rādījums	TNFα fibroblasti	TNFα makrofāgi	TNFα vidējais rādījums
42	31	+	+/+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43	35	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+/+	+/+	+/+	0	0	+	+	0/+	0/+	+	+	+
44	14	0/+	+/+	+	+	+/+	+/+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	0	0/+	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
45	39	0	0/+	0/+	+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+	+	+	+	+	+	N	N	N
46	41	0	0/+	0/+	+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+	+	+
47	7	+	+	+	+	+/+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+	+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
48	40	0/+	0	0/+	+	+/+	+/+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+	0/+	+	+	+/+	+/+	+	+	+
49	2	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+/+	+	+/+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
50	51	+/+	+/+	+/+	+	+	+	+	+	+	+/+	+/+	+/+	0/+	0	0	+	+/+	+/+	+/+	N	N
Mediāna	+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz	līdz
IQR	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,0	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5

Apzīmējumi: IL-1α – interleikīns-1alfa; IL-4 – interleikīns-4; IL-6 – interleikīns-6; IL-7 – interleikīns-7; IL-8 – interleikīns-8; IL-10 – interleikīns-10; TNFα – tumor nekrozes faktors alfa; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++/+ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++++ – ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

Iekaisuma citokīnu pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
IL-1 α	Saaugumu	50	27,41	1370,50	95,50	0,015
	Kontroles	8	42,56	340,50		
IL-4	Saaugumu	49	26,23	1285,50	60,50	0,002
	Kontroles	8	45,94	367,50		
IL-6	Saaugumu	49	27,99	1371,50	146,50	0,243
	Kontroles	8	35,19	281,50		
IL-7	Saaugumu	50	28,39	1419,50	144,50	0,190
	Kontroles	8	36,44	291,50		
IL-8	Saaugumu	50	26,30	1315,00	40,00	<0,001
	Kontroles	8	49,50	396,00		
IL-10	Saaugumu	49	29,24	1433,00	184,00	0,769
	Kontroles	8	27,50	220,00		
TNF α	Saaugumu	46	26,20	1205,00	124,00	0,082
	Kontroles	8	35,00	280,00		

Apzīmējumi: IL-1 α – interleikīns-1alfa; IL-4 – interleikīns-4; IL-6 – interleikīns-6; IL-7 – interleikīns-7; IL-8 – interleikīns-8; IL-10 – interleikīns-10; TNF α – tumoru nekrozes faktors alfa.

3.2.5. Cilvēka beta defensīns-2 (*HBD-2*)

Cilvēka beta defensīna-2 (*HBD-2*) klātbūtne tika novērota visos kontroles grupas audu paraugos. Kopumā tika konstatēti vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (+++/++) *HBD-2* saturoši fibroblasti un makrofāgi (sk. 3.16 tab. un 3.48. att. pielikumā). Tomēr jāatzīmē, ka mezoteliocīti bija maz līdz vidēji daudz (+/+).

Cilvēka beta defensīns-2 (*HBD-2*) saaugumu audos galvenokārt tika novērots fibroblastos un makrofāgos (sk. 3.49. un 3.50. att. pielikumā). Visvairāk bija daudz (+++) *HBD-2* pozitīvo šūnu – 15 pacientiem (sk. 3.17. tab.). Desmit pacientiem bija vidēji daudz līdz daudz (+++/++) *HBD-2* pozitīvo šūnu, septiņiem – vidēji daudz (++) un deviņiem – maz līdz vidēji daudz (+/+). Vienlaikus sešos audu paraugos tika konstatētas maz (+) *HBD-2* pozitīvās struktūras. Jāatzīmē, ka *HBD-2* saturošus mezoteliocītus kopumā konstatējām maz (+) un 17 audu paraugos tie netika konstatēti. **Statistiski nozīmīga atšķirība** starp *HBD-2* pozitīvo struktūru daudzumu saaugumu audos un kontroles grupas audos tika atrasta **mezoteliocītu gadījumā**, tomēr citu pozitīvo šūnu daudzums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs (sk. 3.18. tab.).

HBD-2 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifrs	HBD-2 fibroblasti	HBD-2 makrofāgi	HBD-2 mezoteliocīti	HBD-2 vidējais rādījums
1	K8	++/+++	++/+++	+	++/+++
2	K6	++	++	+	++
3	K10	++/+++	++/+++	++	++/+++
4	K5	++/+++	++/+++	+	++/+++
5	K2	++	++	+	++
6	K7	++/+++	++/+++	++	++/+++
7	K9	++/+++	++/+++	++	++/+++
8	K4	++	++	++	++
Mediāna		++/+++	++/+++	+ / ++	++/+++
IQR		0,5	0,5	1	0,5

Apzīmējumi: HBD-2 – cilvēka beta defensīns-2; IQR – starpkvartīlu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

HBD-2 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifrs	HBD-2 fibroblasti	HBD-2 makrofāgi	HBD-2 mezoteliocīti	HBD-2 vidējais rādījums
1	18	++	++	+	+++
2	28	+++	+++	+	+++
3	50	+	+	0/+	+
4	5	++	++	0	++
5	24	+/++	+/++	+	+/++
6	27	+/++	+/++	0	+/++
7	30	+++	+++	0	+++
8	43	+/++	+/++	0	+/++
9	52	++/+++	++/+++	+	++/+++
10	11	+++	+++	0	+++
11	26	+++	+++	+	+++
12	37	+	+	+	+
13	38	+	+	0	+
14	53	N	N	N	N
15	48	+	+	+	+
16	8	+/++	++	0	+/++
17	9	+/++	+/++	0/+	+/++
18	34	++/+++	++/+++	0/+	++/+++
19	10	+++	+++	0	+++
20	33	++/+++	++/+++	0	++/+++
21	33.2	++/+++	++/+++	0	++/+++
22	47	++/+++	++/+++	+	++/+++

3.17. tabulas nobeigums

Nr.	Šifrs	HBD-2 fibroblasti	HBD-2 makrofāgi	HBD-2 endoteliocīti	HBD-2 vidējais rādījums
23	17	++/+++	++/+++	0/+	++/+++
24	54	++	++	+	++
25	55	N	N	N	N
26	21	++/+++	++/+++	+	++/+++
27	29	++/+++	++/+++	0	++/+++
28	44	++	++	0/+	++
29	3	++/+++	++/+++	+	++/+++
30	13	+++	+++	0	+++
31	46	+++	+++	+ /++	+++
32	45	+++	+++	+	+++
33	1	+++	+++	0	+++
34	15	+++	+++	+	+++
35	25	++	++	+	++
36	32	++/+++	++/+++	0	++/+++
37	22	++	+ /++	0/+	+ /++
38	4	++	++	+	++
39	42	+++	+++	+	+++
40	49	+	+	0	+
41	20	+++	+++	+	+++
42	31	+ /++	+ /++	+	+ /++
43	35	+ /++	+ /++	+	+ /++
44	14	+ /++	+ /++	0	+ /++
45	39	+	+	0	+
46	41	++	++	+	++
47	7	+++	+++	+	+++
48	40	++	++	+	++
49	2	+++	+++	+	+++
50	51	N	N	N	N
Mediāna		++/+++	++/+++	+	++/+++
IQR		1,5	1,5	1	1,5

Apzīmējumi: HBD-2 – cilvēka beta defensīns-2; IQR – starpkvartīļu amplitūda, N – nav datu.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; + /++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.18. tabula

HBD-2 pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
HBD-2 fibroblasti	Saaugumu	47	27,84	1308,50	180,50	0,854
	Kontroles	8	28,94	231,50		

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
HBD-2 makrofāgi	Saaugumu	47	27,84	1308,50	180,50	0,854
	Kontroles	8	28,94	231,50		
HBD-2 mezoteliocīti	Saaugumu	47	25,06	1178,00	50,00	<0,001
	Kontroles	8	45,25	362,00		
HBD-2	Saaugumu	47	27,95	1313,50	185,50	0,951
	Kontroles	8	28,31	226,50		

Apzīmējumi: HBD-2 – cilvēka beta defensīns-2.

3.2.6. Audu degradācijas enzīmi un to inhibitori

Matrices metaloproteināzes-2 (MMP-2) atradne kontroles grupas audos variēja no maz (+) līdz vidēji daudz (++) pozitīvām struktūrām (sk. 3.19. tab.). *MMP-2* tika novērota visiem kontroles pacientiem gan fibroblastos, gan makrofāgos (sk. 3.51. att. pielikumā), gan arī endoteliocītos un mezoteliocītos.

Matrices metaloproteināzs-2 (MMP-2) klātbūtni saaugumu grupas audos konstatējām visiem pacientiem (sk. 3.20. tab.). Tika novērotas *MMP-2* pozitīvas iekaisuma šūnas, galvenokārt, makrofāgi un neitrofilie leukocīti, epitelioidās šūnas, fibroblasti un endoteliocīti (sk. 3.52. att. pielikumā). 20 audu griezumos bija vidēji daudz (++) *MMP-2* pozitīvo šūnu, 14 audu griezumos – maz līdz vidēji daudz (+/++), bet vēl 14 – maz (+) *MMP-2* pozitīvo šūnu. **Statistiski nozīmīga atšķirība** starp grupām ar Manna Vitnija U testu **netika konstatēta** (sk. 3.21. tab.).

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitora (TIMP-2) klātbūtne kontroles grupas pacientu audos tika novērota fibroblastos, makrofāgos un visizteiktāk mezoteliocītos (sk. 3.53. att. pielikumā) un endoteliocītos (sk. 3.54. att. pielikumā). Kopumā tika konstatētas vāji iezīmētas vidēji daudz (++) *TIMP-2* pozitīvās šūnas (sk. 3.19. tab.).

Matrices metaloproteināzes-2 audu inhibitora (TIMP-2) atradne saaugumu audos variēja no maz (+) līdz pat vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ pozitīvām struktūrām (sk. 3.20. tab.). Visbiežāk, 24 audu paraugos, tika novēroti vidēji daudz (++) *TIMP-2* pozitīvi fibroblasti un iekaisuma šūnas, galvenokārt, makrofāgi (sk. 3.55. un 3.56. att. pielikumā). Maz līdz vidēji daudz (+/++) *TIMP-2* pozitīvo šūnu konstatējām 14 saaugumu audu griezumos. Manna Vitnija U tests apstiprināja, ka starpība starp *TIMP-2* pozitīvām šūnām saaugumu grupas un kontroles grupas audos **ir statistiski atšķirīga** (sk. 3.21. tab.). Tas nozīmē, ka *TIMP-2* pozitīvās šūnas saaugumu audos ir pārliecinoši mazākā daudzumā. Visizteiktākās atšķirības

tika konstatētas TIMP-2 pozitīvu fibroblastu ($U = 108,0$; $p = 0,022$) un endoteliocītu ($U = 34,0$; $p < 0,001$) gadījumā.

3.19. tabula

MMP-2 un TIMP-2 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums kontroles grupas audos

Nr.	Šifrs	MMP-2 fibroblasti	MMP-2 makrofāgi	MMP-2 endoteliocīti	MMP-2 vidējais rādījums	TIMP-2 fibroblasti	TIMP-2 makrofāgi	TIMP-2 endoteliocīti	TIMP-2 vidējais rādījums
1	K8	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++
2	K6	++	++	++	++	++	++	++/+++	++
3	K10	+	+	+++	+	++	++	++	++
4	K5	+	+	++	+++	++	++	++/+++	++
5	K2	+	++	+	+	++	++	++/+++	++
6	K7	+	+	++	+++	++	++	++/+++	++
7	K9	+	+	++	+++	++	++	++	++
8	K4	++	++	++	++	++	++	++	++
Mediāna		+	+ līdz +++	++	+++	++	++	++ līdz ++/+++	++
IQR		0,875	1,0	0,5	0,75	0	0	0,5	0

Apzīmējumi: MMP-2 – matricas metaloproteināze-2; TIMP-2 – matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.20. tabula

MMP-2 un TIMP-2 pozitīvo struktūru relatīvais daudzums saaugumu audos

Nr.	Šifrs	MMP-2 fibroblasti	MMP-2 makrofāgi	MMP-2 endoteliocīti	MMP-2 vidējais rādījums	TIMP-2 fibroblasti	TIMP-2 makrofāgi	TIMP-2 endoteliocīti	TIMP-2 vidējais rādījums
1	18	++	++	++	++	+++	+++	++	+++
2	28	++	++	++	++	++	++	++	++
3	50	+	+	+++	+	+	+	+	+
4	5	+	+	+	+	++	++	+	++
5	24	+++	+++	++	+++	+	+	+	+
6	27	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++
7	30	++	++	++	++	++	++	++	++
8	43	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+
9	52	++	++	+	++	++	++	++	++
10	11	++	++	++	++	++	++/+++	+	++/+++

Nr.	Šifrs	MMP-2 fibroblasti	MMP-2 makrofāgi	MMP-2 endoteliocīti	MMP-2 vidējais rādījums	TIMP-2 fibroblasti	TIMP-2 makrofāgi	TIMP-2 endoteliocīti	TIMP-2 vidējais rādījums
11	26	+/++	+/++	+	+/++	++	++	+	++
12	37	+	+	+	+	+/++	+/++	+	+/++
13	38	+	+	+	+	+/++	+/++	+/++	+/++
14	53	N	N	N	N	N	N	N	N
15	48	+	+	+	+	+/++	+/++	+	+/++
16	8	+	+	+	+	+/++	+/++	+/++	+/++
17	9	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	++	+	+/++
18	34	++	++	++	++	++	++	++	++
19	10	++	++	++	++	++	++/+++	+	++/+++
20	33	++	++	+	++	++	++	++	++
21	33.2	+/++	+/++	+/++	+/++	+	+	+	+
22	47	+	+	+	+	+/++	+/++	+	+/++
23	17	++	++	+	++	++	++	+	++
24	54	+	+	+	+	++	++	++	++
25	55	N	N	N	N	N	N	N	N
26	21	++	++	++	++	++	++	++	++
27	29	++	++	+	++	++	++	+	++
28	44	+/++	+/++	+/++	+/++	++	++	+	++
29	3	+/++	+/++	+/++	+/++	++	++	++	++
30	13	++	++	++	++	++	++	0/+	++
31	46	++	++	++	++	++	++	++	++
32	45	++	++	++	++	++	++	++	++
33	1	++	++	++	++	++	++	++	++
34	15	++	++	++	++	++	+/++	+	+/++
35	25	+/++	+/++	+/++	+/++	++	++	+	++
36	32	++	++	+	++	++	++	++	++
37	22	+/++	+/++	+	+/++	+	+	+	+
38	4	+	+	+/++	+	++	++	+	++
39	42	+/++	+/++	+/++	+/++	++	++	+	++
40	49	+	+	+	+	+	+	+	+
41	20	++	++	++	++	++	++	++	++
42	31	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++	+	+/++
43	35	+	+	+	+	+/++	+/++	+	+/++
44	14	+	+	+	+	++	++	0/+	++
45	39	+/++	+/++	+/++	+/++	+	+	+	+
46	41	+	+	+	+	+/++	+/++	+	+/++
47	7	++	++	++	++	++	++	++	++
48	40	++	++	+	++	+/++	+/++	++	+/++
49	2	+/++	+/++	+	+/++	+	+	+	+
50	51	+	+	+	+	+	++	+	+/++

Nr.	Šifrs	MMP-2 fibroblasti	MMP-2 makrofāgi	MMP-2 endoteliocīti	MMP-2 vidējais rādījums	TIMP-2 fibroblasti	TIMP-2 makrofāgi	TIMP-2 endoteliocīti	TIMP-2 vidējais rādījums
Mediāna		+/++	+/++	+/++	+/++	++	++	+	++
IQR		1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5

Apzīmējumi: MMP-2 – matricas metaloproteināze-2; TIMP-2 – matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors; N – nav datu; IQR – starpkvartīļu amplitūda.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija: 0 – neviena pozitīvā struktūra redzes laukā; 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā; + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā; +/+ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā; +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

3.21. tabula

MMP-2 un TIMP-2 pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma salīdzinājums saaugumu un kontroles grupas audos

Faktori	Grupa	Paraugu skaits	Rangu vidējais rādītājs	Rangu summa	Manna-Vitnija U tests	p-vērtība
MMP-2	Saaugumu	48	28,88	1386,00	174,00	0,654
	Kontroles	8	26,25	210,00		
TIMP-2	Saaugumu	48	26,83	1288,00	112,00	0,036
	Kontroles	8	38,50	308,00		

Apzīmējumi: MMP-2 – matricas metaloproteināze-2; TIMP-2 – matricas metaloproteināzes-2 audu inhibitors.

3.3. Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru savstarpējo korelāciju izvērtēšanas dati

Tā kā parametri, starp kuriem tika izvērtētas sakarības, neatbilst normālsadalījumam, tad savstarpējo korelāciju noteikšanai tika pielietots Spīrmēna rangu korelācijas tests.

Statistiski nozīmīgu ciešu, pozitīvu korelāciju konstatējām starp *HBD-2* un *MMP-2* atradni ($r_s = 0,728$; $p < 0,001$).

Statistiski nozīmīgas vidēji ciešas, pozitīvas korelācijas konstatējām starp pacientu vecumu un *CgA* ($r_s = 0,549$; $p < 0,001$), pacientu vecumu un *FGF-2* ($r_s = 0,354$; $p = 0,011$), kā arī starp imūnhistoķīmiski noteikto faktoru atradni dažādās kombinācijās (sk. 3.22. tab.).

3.22. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru statistiski nozīmīgas vidēji ciešas, pozitīvas korelācijas saaugumu audos

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s	p-vērtība
<i>HBD-2</i>	<i>VEGF</i>	0,625	< 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>IL-6</i>	0,614	< 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>TIMP-2</i>	0,601	< 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>TNFα</i>	0,596	< 0,001

Markieris 1	Markieris 2	r_s	p-vērtība
<i>TIMP-2</i>	<i>VEGF</i>	0,593	< 0,001
<i>TNFα</i>	<i>TIMP-2</i>	0,588	< 0,001
<i>IL-6</i>	<i>TIMP-2</i>	0,583	< 0,001
<i>IL-10</i>	<i>IL-8</i>	0,550	< 0,001
<i>IL-10</i>	<i>VEGF</i>	0,548	< 0,001
<i>HGF</i>	<i>IL-6</i>	0,542	< 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>IL-10</i>	0,532	< 0,001
<i>IL-6</i>	<i>VEGF</i>	0,528	< 0,001
<i>PGP 9.5</i>	<i>TIMP-2</i>	0,524	< 0,001
<i>PGP 9.5</i>	<i>MMP-2</i>	0,515	< 0,001
<i>VEGF</i>	<i>MMP-2</i>	0,511	< 0,001
<i>IL-7</i>	<i>IL-4</i>	0,491	< 0,001
<i>IL-4</i>	<i>MMP-2</i>	0,490	< 0,001
<i>FGF-2</i>	<i>FGFR1</i>	0,490	< 0,001
<i>MMP-2</i>	<i>TIMP-2</i>	0,489	< 0,001
<i>IL-4</i>	<i>FGF-2</i>	0,481	< 0,001
<i>HGF</i>	<i>TIMP-2</i>	0,474	= 0,001
<i>IL-1</i>	<i>IL-7</i>	0,471	= 0,001
<i>IL-10</i>	<i>TIMP-2</i>	0,463	= 0,001
<i>HGF</i>	<i>TNFα</i>	0,460	= 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,453	= 0,001
<i>HBD-2</i>	<i>HGF</i>	0,443	= 0,002
<i>IL-7</i>	<i>IL-8</i>	0,440	= 0,001
<i>IL-1</i>	<i>IL-10</i>	0,438	= 0,002
<i>TNFα</i>	<i>IL-6</i>	0,437	= 0,003
<i>IL-6</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,436	= 0,002
<i>IL-10</i>	<i>IL-7</i>	0,433	= 0,002
<i>HGF</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,431	= 0,002
<i>IL-7</i>	<i>MMP-2</i>	0,431	= 0,002
<i>TNFα</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,429	= 0,003
<i>HGF</i>	<i>IL-8</i>	0,423	= 0,003
<i>IL-8</i>	<i>VEGF</i>	0,415	= 0,003
<i>HGF</i>	<i>IL-10</i>	0,414	= 0,004
<i>IL-1</i>	<i>TIMP-2</i>	0,412	= 0,004
<i>IL-6</i>	<i>MMP-2</i>	0,401	= 0,005
<i>IL-10</i>	<i>IL-4</i>	0,398	= 0,005
<i>FGFR1</i>	<i>IL-7</i>	0,396	= 0,004
<i>TNFα</i>	<i>VEGF</i>	0,396	= 0,006
<i>IL-7</i>	<i>FGF-2</i>	0,394	= 0,005
<i>IL-6</i>	<i>IL-8</i>	0,381	= 0,007
<i>TNFα</i>	<i>IL-8</i>	0,376	= 0,010
<i>IL-10</i>	<i>MMP-2</i>	0,375	= 0,009
<i>IL-8</i>	<i>TIMP-2</i>	0,374	= 0,009
<i>FGFR1</i>	<i>IL-1</i>	0,369	= 0,008
<i>IL-1</i>	<i>IL-4</i>	0,365	= 0,010
<i>VEGF</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,365	= 0,011
<i>IL-10</i>	<i>IL-6</i>	0,362	= 0,011
<i>IL-8</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,361	= 0,012
<i>HGF</i>	<i>MMP-2</i>	0,351	= 0,014
<i>IL-8</i>	<i>MMP-2</i>	0,351	= 0,014

Apzīmējums: r_s – Spīrmēna korelācijas koeficients

Statistiski nozīmīga vidēji cieša, negatīva korelācija tika konstatēta starp *VEGF* un *TGFβ* atradni ($r_s = -0,401$; $p = 0,005$) un *PGP 9.5* un *TGFβ* atradni ($r_s = -0,386$; $p = 0,007$) (sk. 3.23. tab.).

3.23. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru statistiski nozīmīgas vidēji ciešas, negatīvas korelācijas saaugumu audos

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s	p-vērtība
<i>VEGF</i>	<i>TGFβ</i>	-0,401	= 0,005
<i>PGP 9.5</i>	<i>TGFβ</i>	-0,386	= 0,007

Apzīmējums: r_s – Spīrmēna korelācijas koeficients

Statistiski nozīmīgas vājas, pozitīvas korelācijas visbiežāk novērojām starp dažādu iekaisumu regulējošo faktoru un citu imūnhistoķīmiski noteikto faktoru atradnēm (sk. 3.24. tab.).

3.24. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru statistiski nozīmīgas vājas, pozitīvas korelācijas saaugumu audos

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s	p-vērtība
<i>IL-8</i>	<i>IL-4</i>	0,349	0,014
<i>IL-4</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,329	0,022
<i>IL-1</i>	<i>HBD-2</i>	0,328	0,024
<i>IL-1</i>	<i>IL-6</i>	0,325	0,023
<i>IL-8</i>	<i>HBD-2</i>	0,322	0,027
<i>IL-4</i>	<i>TIMP-2</i>	0,320	0,026
<i>TGFβ</i>	<i>HBD-2</i>	0,316	0,030
<i>IL-8</i>	<i>FGF-2</i>	0,315	0,026
<i>IL-7</i>	<i>PGP 9.5</i>	0,313	0,031
<i>IL-7</i>	<i>TIMP-2</i>	0,311	0,032
<i>HGF</i>	<i>VEGF</i>	0,302	0,037
<i>IL-10</i>	<i>FGFR1</i>	0,294	0,039
<i>IL-10</i>	<i>FGF-2</i>	0,284	0,048

Apzīmējums: r_s – Spīrmēna korelācijas koeficients

Statistiski nozīmīga vāja, negatīva korelācija tika konstatēta starp *TGFβ* un *MMP-2* atradni ($r_s = -0,333$; $p = 0,021$) un *IL-10* un *TGFβ* atradni ($r_s = -0,306$; $p = 0,032$) (sk. 3.25. tab.).

Imūnhistoķīmiski noteikto marķieru statistiski nozīmīgas vājas, negatīvas korelācijas saaugumu audos

Marķieris 1	Marķieris 2	r_s	p-vērtība
<i>TGFβ</i>	<i>MMP-2</i>	-0,333	= 0,021
<i>IL-10</i>	<i>TGFβ</i>	-0,306	= 0,032

Apzīmējums: r_s – Spīrmēna korelācijas koeficients

Visu statistiski nozīmīgo korelāciju kopsavilkums attēlots 3.26. tabulā.

Pozitīvo struktūru relatīvā daudzuma savstarpējās statistiski nozīmīgās korelācijas

Faktors	TGFβ	HGF	FGF-2	FGFR1	VEGF	PGP 9,5	IL-1α	IL-4	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	TNFα	HBD-2	MMP-2	TIMP-2
TGFβ		-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
HGF			-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
FGF-2		-		+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
FGFR1		-	$r_s = 0,490$ $p < 0,001$		-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
VEGF	$r_s = -0,401$ $p = 0,005$	$r_s = 0,302$ $p = 0,037$	-	-		+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
PGP 9,5	$r_s = -0,386$ $p = 0,007$	$r_s = 0,431$ $p = 0,002$	-	-	$r_s = 0,365$ $p = 0,011$		-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
IL-1α	-	-	-	$r_s = 0,369$ $p = 0,008$	-	-		+	+	+	-	+	-	+	-	+
IL-4	-	-	$r_s = 0,481$ $p < 0,001$	-	-	$r_s = 0,329$ $p = 0,022$	$r_s = 0,365$ $p = 0,010$		-	+	+	+	-	-	+	+
IL-6	-	$r_s = 0,542$ $p < 0,001$	-	-	$r_s = 0,528$ $p < 0,001$	$r_s = 0,436$ $p = 0,002$	$r_s = 0,325$ $p = 0,023$	-		-	+	+	+	+	+	+
IL-7	-	-	$r_s = 0,394$ $p = 0,005$	$r_s = 0,396$ $p = 0,004$	-	$r_s = 0,313$ $p = 0,031$	$r_s = 0,471$ $p = 0,001$	$r_s = 0,491$ $p < 0,001$	-		+	+	-	-	+	+
IL-8	-	$r_s = 0,423$ $p = 0,003$	$r_s = 0,315$ $p = 0,026$	-	$r_s = 0,415$ $p = 0,003$	$r_s = 0,361$ $p = 0,012$	-	$r_s = 0,349$ $p = 0,014$	$r_s = 0,381$ $p = 0,007$	$r_s = 0,440$ $p = 0,001$		+	+	+	+	+
IL-10	$r_s = -0,306$ $p = 0,032$	$r_s = 0,414$ $p = 0,004$	$r_s = 0,284$ $p = 0,048$	$r_s = 0,294$ $p = 0,039$	$r_s = 0,548$ $p < 0,001$	-	$r_s = 0,438$ $p = 0,002$	$r_s = 0,398$ $p = 0,005$	$r_s = 0,362$ $p = 0,011$	$r_s = 0,433$ $p = 0,002$	$r_s = 0,550$ $p < 0,001$		-	+	+	+
TNFα	-	$r_s = 0,460$ $p = 0,001$	-	-	$r_s = 0,396$ $p = 0,006$	$r_s = 0,429$ $p = 0,003$	-	-	$r_s = 0,437$ $p = 0,003$	-	$r_s = 0,376$ $p = 0,010$	-		+	-	+
HBD-2	$r_s = 0,316$ $p = 0,030$	$r_s = 0,443$ $p = 0,002$	-	-	$r_s = 0,625$ $p < 0,001$	$r_s = 0,453$ $p = 0,001$	$r_s = 0,328$ $p = 0,024$	-	$r_s = 0,614$ $p < 0,001$	-	$r_s = 0,322$ $p = 0,027$	$r_s = 0,532$ $p < 0,001$	$r_s = 0,596$ $p < 0,001$		+	+
MMP-2	$r_s = -0,333$ $p = 0,021$	$r_s = 0,351$ $p = 0,014$	-	-	$r_s = 0,511$ $p < 0,001$	$r_s = 0,515$ $p < 0,001$	-	$r_s = 0,490$ $p < 0,001$	$r_s = 0,401$ $p = 0,005$	$r_s = 0,431$ $p = 0,002$	$r_s = 0,351$ $p = 0,014$	$r_s = 0,375$ $p = 0,009$	-	$r_s = 0,728$ $p < 0,001$		+

3.26. tabulas nobeigums

Faktors	TGFβ	HGF	FGF-2	FGFR1	VEGF	PGP 9.5	IL-1α	IL-4	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10	TNFα	HBD-2	MMP-2	TIMP-2
TIMP-2	-	r _s = 0,474 p = 0,001	-	-	r _s = 0,593 p < 0,001	r _s = 0,524 p < 0,001	r _s = 0,412 p = 0,004	r _s = 0,320 p = 0,026	r _s = 0,583 p < 0,001	r _s = 0,311 p = 0,032	r _s = 0,374 p = 0,009	r _s = 0,463 p = 0,001	r _s = 0,588 p < 0,001	r _s = 0,601 p < 0,001	r _s = 0,489 p < 0,001	

Apzīmējumi: TGFβ – transformējošais augšanas faktors; HGF – hepatocītu augšanas faktors; FGF-2 – bāziskais fibroblastu augšanas faktors; FGFR1 – fibroblastu augšanas faktora receptors 1; VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors; PGP 9.5 – proteīna gēnu produkts 9.5; IL-1α – interleikīns-1 alfa; IL-4 – interleikīns-4; IL-6 – interleikīns-6; IL-7 – interleikīns-7; IL-8 – interleikīns-8; IL-10 – interleikīns-10; TNFα – tumoru nekrozes faktors alfa; HBD-2 – cilvēka beta defēnsīns-2; MMP-2 – matricas metaloproteināze-2; TIMP-2 – matricas metaloproteināzes audu inhibitor-2; - – nav statistiski nozīmīgas savstarpējas korelācijas; + – korelācija jau minēta tabulā; r_s – Spīrmena rangu korelācijas koeficients; p – ticamības līmenis.

4. DISKUSIJA

Pasaulē plaši tiek pētīti postoperatīvie saaugumi pieaugušo pacientu populācijā, kā arī tiek veikti eksperimenti ar dzīvniekiem laboratorijas apstākļos. Tomēr nav daudz pētījumu par saaugumu veidošanās un attīstības mehānismiem bērniem, it īpaši jaundzimušajiem. Ir maz arī dažādu audu faktoru imūnhistoķīmisku pētījumu par operāciju laikā iegūtu zīdaiņu un bērnu saaugumu audu morfoloģiju.

Saaugumu patoģenēze nav līdz galam skaidra, tomēr zināms, ka tajā iesaistīts mezotēlija bojājums ar tam sekojošu fibrīna matricē veidošanās un fibrinolīzes disbalansu, kā arī iekaisuma un pretiekaisuma faktoru aktivāciju. Mūsu pētījumā tika izvērtēti *TGFβ*, *HGF*, *FGF-2*, *FGFR1*, *VEGF*, *PGP 9.5*, *CgA*, *IL-1α*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFα*, *HBD-2*, *MMP-2* un *TIMP-2* imūnreaktīvo struktūru relatīvais daudzums intraabdominālu saaugumu audu paraugos bērniem līdz gada vecumam, salīdzinot tos ar relatīvi veselās vēderplēves kontroles paraugiem. Jāuzsver, ka šī pētījuma materiāls ir unikāls un tādai grupai veikts pirmo reizi, tādēļ rezultātus varam salīdzināt tikai ar tiem literatūras datiem, kas lielākoties iegūti postoperatīvo saaugumu pētījumos vai pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem.

Veicot pārskata paraugu analīzi, pacientiem ar saaugumiem vizualizējām apaļas formas mezoteliocītus. Šūnu formas maiņa no plakanas uz apaļu varētu liecināt par mezotēlija reakciju, kuras rezultātā attīstās disbalanss starp fibrīna veidošanos un fibrinolīzi, tādējādi radot labvēlīgus apstākļus saaugumu attīstībai. Jādomā, ka šūnu formas maiņa nav specifiska saaugumu audiem, bet norāda uz šūnu paaugstināto metabolo aktivitāti, ko apstiprina citu autoru pētījumi, kuros veikta mezoteliocītu ultrastrukturāla analīze. Apaļas, kubiskas vai bruģakmeņa formas mezoteliocītiem ir raksturīgs lielāks šūnas tilpums, izteikti liels mitohondriju daudzums, plašs graudainā endoplasmatiskā tīkla izvietojums un labi attīstīts Goldži komplekss, kas norāda uz izteikto metabolo aktivitāti (Nagai et al., 2013).

Mūsu pētījuma saaugumu saistaudos bija raksturīgi arī modificētas formas fibroblasti, kas visdrīzāk norāda uz šūnu funkcionālās aktivitātes pārmaiņām. To netieši apstiprina palielinātais kolagēno šķiedru kūlīšu daudzums saaugumu rajonos. Iespējams, fibroblasti veikuši fenotipa maiņu (iespējams, uz miofibroblastiem), jo tiem raksturīga pastiprināta ekstracelulārās matricē šķiedru veidošana, tādējādi veicinot saaugumu veidošanos. Par to liecina arī saaugumu audos palielinātais *TGFβ* pozitīvo šūnu daudzums, kas ir viens no būtiskākajiem faktoriem miofibroblastu aktivācijā (Bianchi et al., 2016). Itāļu pētnieks *Angelo Corti* aprakstījis *CgA* modificētu fibroblastu aktivitāti ar ekstracelulārās matricē proteīnu sintēzes veicināšanu un stromas audu veidošanu (Corti, 2004). Vēlāk citu autoru pētījumos audu bojājuma gadījumā aprakstīta fibroblastu diferenciācija par miofibroblastiem, kuriem

raksturīga ekstracelulārās matricē proteīnu, kā arī ekstracelulāro matrici reorganizējošu faktoru (*MMPs*, *TIMPs*) sintēze (Li & Wang, 2011; Ravikanth et al., 2011; Darby et al., 2014). Miofibroblasti novēroti dažādu ar fibrozi saistītu slimību gadījumos (Bochaton-Piallat et al., 2016).

Mūsu pētījumā saaugumu rajonos novērojām blīvus, dažādos virzienos novietotus saistaudu šķiedru kūlīšus, kā arī dažkārt lielus kolagēno šķiedru sakopojumus bez fibroblastiem. Ņemot vērā saaugumu patoģenēzē iesaistītos mehānismus, šī atradne ir tipiska saaugumu audiem un var liecināt par fibrozi. Jādomā, ka saaugumu veidošanās sākumā vērojams lielāks saistaudu šūnu daudzums, kas pakāpeniski mazinās, vienlaicīgi pieaug saistaudu šķiedru daudzums, veidojot lielus sakopojumus ar minimālu šūnu klātbūtni. To apstiprina arī citu autoru radītās klasifikācijas sistēmas, kurās 1. pakāpes (nenobrieduši) saaugumi tiek raksturoti ar nelielu saistaudu šķiedru daudzumu, smalkām retikulārajām šķiedrām un bagātīgu saistaudu šūnu klātbūtni, savukārt 4. pakāpes (nobrieduši) saaugumiem raksturīgas blīvas saistaudu šķiedras un minimāls šūnu daudzums (Montalvo-Javé et al., 2016). Citi autori atzīmē, ka saaugumu veidošanās sākumā audos raksturīgs neliels iekaisuma šūnu daudzums, kas pakāpeniski pieaug līdz ar asinsvadu proliferāciju, savukārt nobriedušos saaugumos var būt novērojami arī deģeneratīvi fibrozi audi (Zhang S. et al., 2009).

Gandrīz visos mūsu pētījuma saaugumu audos konstatējām neitrofilo leikocītu un makrofāgu infiltrāciju, kas apstiprina iekaisuma iesaisti saaugumu morfopatoģenēzē. Šī atradne atbilst citu autoru darbiem, kuros pētīti postoperatīvie saaugumi. Vēderplēves bojājuma rezultātā radies iekaisums sekmē biezas fibrīna matricē veidošanos, kas ir pamats saaugumu attīstībai (Wei et al., 2016). Iekaisuma šūnas spēj producēt iekaisuma/preiekaisuma citokīnus un augšanas faktorus, kas sekmē saistaudu veidošanos un vaskularizāciju (Binnebösel et al., 2008). Lielbritānijas pētnieku grupa raksturojusi saaugumu audus kā labi vaskularizētu struktūru (Epstein et al., 2006). Mūsu pētījumā bieži novērojām pilnasinīgus asinsvadus un neoangiogēni, kas veicina audu remodelāciju. To netieši parāda arī palielinātā *VEGF* atradne un šī augšanas faktora pozitīvās korelācijas ar iekaisuma citokīniem un *MMP-2*.

Mūsu pētījumā daļai pacientu iekaisuma šūnas bija izvietotas perivaskulāri, bet daļai – difūzi. Kā novatoru atradni varam minēt epitelioido šūnu klātbūtni saaugumu audos, kuru novērojām izteikta difūza iekaisuma gadījumā. Jādomā, ka epitelioidās šūnas norāda uz granulomu veidošanos un apstiprina hronisku, ilgstoši noritošu iekaisuma procesu. Citi autori norāda, ka šīs šūnas liecina par intensīvu imūno atbildi, kā arī veicina fibrozes attīstību, sintezējot fibroblastus aktivējošus faktorus (Turk & Narayanan, 1982; Turner et al., 2014).

TGFβ ir līdz šim visvairāk pētītais augšanas faktors saaugumu patoģenēzē. Mūsu pētījumā novērojām vidēji daudz *TGFβ* pozitīvo struktūru lielākajā daļā saaugumu audu paraugu, turklāt *TGFβ* pozitīvās struktūras pētījuma grupā bija statistiski nozīmīgi vairāk nekā kontroles grupā. Tas liecina par saaugumu veidojošo struktūru nemītīgu augšanas stimulāciju, ko pamato mūsu lielo kolagēno šķiedru kūlišu un saaugumu rajonu atradne. Kopumā uzskatām, ka *TGFβ* palielināts struktūru daudzums ir neatņemama saaugumu veidošanās patoģenēzes sastāvdaļa un šos datus netieši pamato citu autoru atradne. Zināms, ka šis faktors regulē ekstracelulārās matricas veidošanos un remodelāciju, veicina fibrozes attīstību (Verrecchia & Mauviel, 2007). *TGFβ* darbību raksturo palielināta ekstracelulārās matricas komponentu sintēze, kā arī mezenhimālas izcelsmes šūnu proliferācija, migrācija un akumulācija (Pohlers et al., 2009). Palielinātu *TGFβ* ekspresiju saista ar fibrozi dažādos audos un orgānos, ieskaitot peritoneālo saaugumu veidošanos (Ghellai et al., 2000). Pārlietu liels *TGFβ* daudzums korelē ar palielinātu saistaudu uzkrāšanos (Verrecchia & Mauviel, 2007).

Starp *TGFβ* un *VEGF* novērojām statistiski nozīmīgu vidēji ciešu negatīvu korelāciju, kas norāda uz *VEGF* nomākumu *TGFβ* ietekmē intraabdominālu saaugumu audos un varētu būt kā kompensators mehānisms intraabdominālu saaugumu morfoptoģenēzē. Mūsu pētījuma atradne saskan arī ar citu autoru datiem par *TGFβ* un *VEGF* mijiedarbības iesaisti peritoneāla bojājuma un fibrozes attīstībā (Kariya et al., 2018). *TGFβ* nosaka *VEGF* struktūras proteīnu stabilitāti un nomāc tā ekspresiju, tādējādi regulējot angioģenēzi (Geng et al., 2013).

Negatīvu korelāciju novērojām arī starp *TGFβ* un *MMP-2* atradni, kas saskan ar iepriekš literatūrā aprakstīto. *TGFβ* nomāc matricas metaloproteināžu aktivitāti, tādējādi papildus ekstracelulārās matricas komponentu sintēzei tiek kavēta arī tās degradācija (Leask & Abraham, 2004).

Savukārt vāju pozitīvu korelāciju mūsu pētījumā novērojām starp *TGFβ* un *HBD-2* atradni, kas norāda uz iekaisuma un/vai infekcijas klātbūtni saaugumu veidošanās procesā. *TGFβ* un iekaisuma mediatoru, piemēram, *IL-1* un *TNFα*, veicina *HBD-2* izdalī, tādējādi nodrošinot antimikrobiālo aizsardzību un veicinot brūču dzīšanu (Tang et al., 2017).

Mūsu pētījumā atklājām vien retas *HGF* pozitīvās struktūras. Jāatzīmē, ka kopumā nekonstatējām statistiski nozīmīgas atšķirības no kontroles grupas, tomēr kontroles audos bija statistiski nozīmīgi vairāk *HGF* pozitīvo mezoteliocītu. Jādomā, ka šī faktora trūkums saaugumu audos veicina saaugumu veidošanos un attīstību, jo *TGFβ* produkciju miofibroblastos nomāc *HGF*, kas ne tikai ierobežo šī faktora veidošanos, bet arī tā darbību un tādējādi kavē peritoneālas fibrozes attīstību (Gallo et al., 2015). *HGF* ne tikai nomāc *TGFβ*, bet arī citu fibrozi veicinošu faktoru darbību, piemēram, *PDGF*, saistaudu augšanas faktoru, *IFN-γ* (Kosaka et al., 2008; Nakamura & Mizuno, 2010; Ohashi et al., 2014).

Būtiskas ir korelācijas starp *HGF* un citiem faktoriem. Mūsu pētījumā saistību starp *HGF* un *TGFβ* nekonstatējām, tomēr statistiski nozīmīga korelācija tika novērota gan starp *HGF* un *TIMP-2*, gan arī *HGF* un *MMP-2*. Jādomā, ka *HGF* varētu būt iesaistīts ekstracelulārās matricas remodelācijas regulācijā, tomēr tas nenosaka savstarpējo *MMP-2* un *TIMP-2* līmeni. Literatūrā aprakstīts, ka *HGF* ietekmē nozīmīgi pieaug *MMP-2* ekspresija (Esposito, Parrilla, De Mauri et al., 2005). Interesanti, ka eksperimentālai *HGF* pielietošanai nieru audos aprakstīta divējāda iedarbība, kas atkarīga no tur esošo šūnu proliferatīvā stāvokļa. Aktīvi proliferējošās šūnās *HGF* darbojas nevis fibrozi nomācoši, bet tieši pretēji – *HGF* ietekmē pieaug *TGFβ* un *TIMP-2*, kas aktivē miofibroblastus, veicina ekstracelulārās matricas molekulu uzkrāšanos un fibrozi (Esposito, Parrilla, Cornacchia et al., 2009).

Mūsu pētījumā *HGF* pozitīvi korelēja arī ar *VEGF* atradni, kas, jādomā, ir saistāms ar pastiprinātu asinsvadu remodelāciju saaugumu veidošanās procesā. To pamato fakts, ka *HGF* piemīt angiogēna aktivitāte, turklāt šis faktors var darboties kombinācijā ar *VEGF*, tādējādi veicinot neovaskularizāciju un mazinot lokāli radušos hipoksiju (Sulpice et al., 2009).

Novērotā vidēji ciešā sakarība starp *HGF* un *TNFα*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* norāda uz *HGF* iesaisti iekaisuma un pretiekaisuma faktoru regulācijā. Iekaisuma gadījumā *TNFα* inducē *HGF* sekrēciju fibroblastos (Bigatto et al., 2015). Arī *IL-6* signālceļi veicina *HGF* produkciju, kas savukārt tālāk nodrošina pretiekaisuma citokīna *IL-10* pastiprinātu veidošanos, tādējādi ierobežojot iekaisumu. *HGF* uzskatāms par spēcīgu pretiekaisuma faktoru (Coudriet et al., 2010), jo, piemēram, monocīti *HGF* ietekmē producē ievērojami augstāku *IL-10* daudzumu (Chen P. et al., 2014).

Gandrīz pusē no saaugumu grupas paraugiem konstatējām vismaz vidēji daudz *FGF-2* pozitīvo struktūru, kas norāda uz tā iespējamu, netiešu iesaisti šīs saslimšanas morfoloģenēzē. To apstiprina arī citi autori, norādot, ka *FGF-2* daudzums pieaug iekaisuma skartos audos, jo iekaisuma citokīni ierosina *FGF-2* sintēzi un atbrīvošanu (Zittermann & Issekutz, 2006). Mēs papildus norādam uz plašāku faktora lomu, ko apstiprina mūsu novērotās korelācijas starp *FGF-2*, tā receptoru *FGFR1* un iekaisuma mediatoriem, piemēram, *IL-4*, *IL-7*, *IL-8* un *IL-10*. Tādējādi apstiprinām, ka intraabdominālu saaugumu patoģenēze, iespējams, saistīta ar izmaiņām *FGF-2/FGFR1* signālceļā, kas var radīt labvēlīgus apstākļus iekaisuma attīstībai, vaskularizācijas traucējumiem, kā arī audu augšanas un remodelācijas traucējumiem. Mēs konstatējām statistiski nozīmīgu vidēji ciešu korelāciju starp pacienta vecumu un *FGF-2*, kas norāda uz pieaugošu faktora ietekmi uz saaugumu audiem. Mūsu atradne atklāj faktoru dažādās saaugumu šūnās, kas paplašina izpratni par *FGF-2* funkcijām, jo ir zināms, ka *FGF-2* ierosina ar iekaisumu saistītu gēnu, ieskaitot iekaisuma citokīnu un to receptoru, ekspresiju endoteliocītos (Presta et al., 2009).

FGF-2 veicina brūču dzīšanu un mazina rētu veidošanos, inhibējot miofibroblastu diferenciāciju (Wang P. et al., 2017). Papildus aktivētu miofibroblastu nomākšanai *FGF-2* nomāc arī miofibroblastu priekštečus un saistaudu fibroblastus (Dolivo et al., 2017). Zinātniskajā literatūrā aprakstīts *FGF-2* fibrozi nomācošs efekts aknās, plaušās, asinsvados, acīs, un konstatēts, ka efekta radīšanā iesaistīta arī *TGFβ* signālu inhibīcija (Koo et al., 2018). Interesanti, ka trešdaļā no mūsu analizētajiem saaugumu audu paraugiem *FGF-2* pozitīvo struktūru bija maz, tās bija retas vai pat netika novērotas. Tas, mūsaprāt, liecina, ka saaugumu grupā *FGF-2* pozitīvo šūnu statistiski nozīmīgais mazākais skaits ir iemesls tam, ka attīstās fibroze.

FGF-2 piemīt augsta spēja saistīties ar *FGFR1* (Itoh & Ornitz, 2004). Līdz šim nav pētījumu, kuros būtu aprakstīta *FGFR1* atradne saaugumu audos. Novērojām statistiski nozīmīgu pozitīvu korelāciju starp *FGF-2* un *FGFR1* atradni, tomēr jāatzīmē, ka *FGFR1* pozitīvo struktūru pētījuma grupā bija statistiski nozīmīgi vairāk. Tādējādi, domājams, saistība starp mazāk izteikto *FGF-2* atradni un vairāk izteikto *FGFR1* atradni pierāda kompensatoru receptoru stimulāciju kā atbildi uz šī paša faktora trūkumu saaugumu gadījumā. Šī atradne vērtējama kā jauna un būtiska, jo saistīta ar sekojošu saistaudu galveno šūnu, fibroblastu, tiešu stimulāciju.

Augsta *FGFR1* ekspresija veselos audos ir raksturīga endoteliocītiem (Sun H. J. et al., 2017), tomēr tieši šajās šūnās mēs novērojām statistiski nozīmīgi mazāku *FGFR1* atradni salīdzinājumā ar kontroles grupu, tādēļ pieņemam, ka šīs šūnas saaugumu audos nereaģē adekvāti un traucējumi *FGFR1* signālceļā ierosina endoteliocītu apoptozi (Sun H. J. et al., 2017).

Literatūrā aprakstīts, ka vēderplēves asinsvadu endoteliocīti un mezoteliocīti producē *VEGF* (Basbug et al., 2011). Šādu atradni novērojām saaugumu audos, tomēr nekonstatējām statistiski nozīmīgu atšķirību salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas liecina par abu šo šūnu producēto faktoru nebūtisku nozīmi saaugumu morfoloģijā.

Tomēr interesanti, ka ir atrodami pretrunīgi dati par *VEGF* lomu audos. Vienā pētījumā aprakstīts, ka *VEGF* var pat mazināt saaugumu veidošanos, stimulējot fibrinolīzi un plazminogēna aktivatora aktivitāti, kā arī nomācot *TGFβ* un tā fibrozi veicinošos efektus (Barcz et al., 2012). Ar šo sakarību varētu būt skaidrojama negatīvā korelācija, ko novērojām starp *VEGF* un *TGFβ*, un kas varētu būt kā kompensators mehānisms saaugumu veidošanās procesā. Mēs atradām izteiktu neoangiogēnēzi un domājam, ka *VEGF* varētu būt netieši iesaistīts asinsvadu pārmaiņās. To apstiprina fakts, ka *VEGF* ir galvenais angiogēnēzes mediators, kas regulē asinsvadu remodelāciju audu bojājuma un iekaisuma gadījumā (Wu et al., 2010).

Ir dati, kuros *VEGF* pieaugums saaugumu audos aprakstīts kā centrālais faktors saaugumu attīstībā (Bi et al., 2017). *VEGF* pieaugums tiek raksturots kā kompensējošs mehānisms, kas regulē angiogēnēzi, nodrošinot bojātiem audiem barības vielas un skābekli (Rout et al., 2000). Analizējot *VEGF* atradni dažādās šūnās, saaugumu grupā konstatējām statistiski nozīmīgi vairāk *VEGF* pozitīvu makrofāgu. Ņemot vērā šo atradni un kopumā novēroto *VEGF* pozitīvo šūnu daudzumu, jādomā par hipoksijas lomu intraabdominālu saaugumu attīstībā. Zināms, ka *VEGF* veidošanās makrofāgos ir palielināta skābekļa trūkuma apstākļos (Harmey et al., 1998). Hipoksijas un iekaisuma gadījumā *IL-10* stimulācija uztur paaugstinātu *VEGF* līmeni makrofāgos (Wu et al., 2010). Novērotā pozitīvā korelācija starp *IL-10* un *VEGF* apstiprina šo saistību.

Mūsu pētījumā novērojām statistiski nozīmīgu pozitīvu korelāciju starp *VEGF* un *HBD-2* atradni. Izrādās, *HBD-2* var palielināt *VEGF* izdali un līdzīgi *VEGF* veicināt endoteliocītu migrāciju, proliferāciju un kapilāru veidošanos iekaisuma gadījumā. Ir pat novērota funkcionāla mijiedarbība starp *HBD-2* un *VEGF* dendrītiskajās šūnās (Baroni et al., 2009). *HBD-2* veicina iekaisuma citokīnu, piemēram, *IL-6*, *IL-8*, *TNF α* , pieaugumu, kas tālāk rada fibrozi veicinošu faktoru, tajā skaitā *VEGF*, izdali (Tiriveedhi et al., 2014; Wanke et al., 2016). Tādējādi varam domāt, ka novērotās korelācijas starp iekaisuma citokīniem (*IL-6*, *IL-8*, *TNF α*) un *VEGF* ir nozīmīga saaugumu morfoloģiskās sastāvdaļa. Jādomā, ka šī atradne, kas liecina par pastiprinātu kolagēna veidošanos iekaisušos audos un angiogēnēzes modulāciju visu saaugumu šūnu izdalītā *VEGF* ietekmē, ir ļoti būtiska.

Intraabdominālu saaugumu inervācija ir maz pētīta, un *PGP 9.5* loma intraabdominālu saaugumu gadījumā ir neskaidra. Mūsu rezultāti dažos gadījumos parādīja vidēji daudz līdz daudz *PGP 9.5* pozitīvu nervu šķiedru, tomēr kopumā novērojām maz līdz vidēji daudz *PGP 9.5* pozitīvo struktūru. *PGP 9.5* nepieciešams aksonu stabilitātes nodrošināšanai, un tā zudums veicina aksonu deģenerāciju un neironu bojāeju (Bishop et al., 2016; Guglielmo et al., 2017). *PGP 9.5* samazināšanās ir raksturīga atradne išēmiska bojājuma gadījumā (Guglielmo et al., 2017). Tādēļ nevar izslēgt *PGP 9.5* samazināšanos intraabdominālu saaugumu audos hipoksijas dēļ. Papildus jāņem vērā, ka *PGP 9.5* samazināšanās sekmē olbaltumvielu uzkrāšanos, kas veicina ar iekaisumu saistītu deģeneratīvu procesu attīstību (Lima et al., 2012).

PGP 9.5 dominē smadzenēs un tur veido līdz pat 5% no visiem neironālajiem proteīniem. Turklāt mazākos daudzumos tas konstatēts gonādu šūnās un noteiktos apstākļos arī citās šūnās, piemēram, fibroblastos brūču dzīšanas laikā (Bishop et al., 2016). Zinātniskajā literatūrā aprakstīta bagātīga *PGP 9.5* ekspresija cilvēka miofibroblastos, kas sekmē fibrotiskos procesus. *PGP 9.5* pozitīvas, fibroblastiem līdzīgas šūnas novērotas fibrozēs

skartos aknu audos (Wilson et al., 2015). Mūsu dati parāda, ka arī fibroblasti un makrofāgi sekretē *PGP 9.5* un ka statistiski nozīmīgas saistības veidojas starp *PGP 9.5* un fibrozi veicinošo *TGFβ*, kā arī saistaudu matricē remodelāciju regulējošajiem faktoriem – *MMP-2* un *TIMP-2*. Šī atradne literatūrā par saaugumiem līdz šim nav aprakstīta un vērtējama kā jauna un novatora.

PGP 9.5 veidošanos veicina tādi iekaisuma citokīni kā *IFN-γ* un *TNFα* (Ichikawa et al., 2010; Gu et al., 2018), savukārt *PGP 9.5* pieaugums veicina *TNFα* regulētu iekaisumu (Guglielmotto et al., 2017). Pozitīvā vidēji ciešā saistība starp *TNFα* un *PGP 9.5* norāda, ka *TNFα* varētu veicināt nervu šķiedru veidošanos intraabdominālos saaugumos un *PGP 9.5* ir būtisks faktors iekaisuma uzturēšanā. Kā unikālus datus varam prezentēt *PGP 9.5* vidēji ciešās korelācijas ar *IL-6* un *IL-8* un vājās korelācijas ar *IL-4* un *IL-7*, kas liecina par *PGP 9.5* iesaisti iekaisuma regulācijā intraabdominālu saaugumu gadījumā.

Gan cilvēka endoteliocīti, gan gludie miocīti asinsvadu sienīnās producē *PGP 9.5*, tādēļ pastāv viedoklis, ka *PGP 9.5* daļēji iesaistīts arī asinsvadu remodelācijā (Guglielmotto et al., 2017). Tādējādi, iespējams, skaidrojamas vidēji ciešās korelācijas starp *PGP 9.5* un asinsvadu remodelācijā iesaistītajiem faktoriem – *VEGF* un *HGF*.

Eksperimentos ar pelēm konstatēts, ka *CgA* paātrina brūču dzīšanu un veicina keratinocītu migrāciju un proliferāciju ādā (Curnis et al., 2012). Ir aprakstīta korelācija starp *CgA* līmeni plazmā un aknu fibrozes pakāpi (El-Fatah et al., 2016). Tomēr pētījumi par *CgA* iesaisti fibrotisku procesu gadījumos ir sporādiski un funkcionālā *CgA* loma intraabdominālos saaugumos ir neskaidra. Mūsu novērojums par kopumā retām *CgA* šūnām, kas būtiski neatšķīrās arī no kontroles grupas, liek domāt par to, ka šim faktoram nav būtiskas lomas intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. Tomēr itāļu pētnieks Angelo Corti aprakstījis, ka *CgA* regulē stromas veidošanos audzēju audos, veicinot ekstracelulārās matricē proteīnu sintēzi fibroblastos (Corti, 2010). Tā kā konstatējām statistiski nozīmīgu vidēji ciešu korelāciju starp pacienta vecumu un *CgA*, nevar izslēgt, ka *CgA* veicina pakāpenisku fibroblastu fenotipa maiņu saaugumu gadījumā.

Saaugumu veidošanās ir komplicēts process, kura patoģenēzē iesaistīta arī iekaisuma atbildes indukcija un citokīnu produkcija (Schanaider et al., 2016; Zhang H. et al., 2016). Iekaisuma un pretiekaisuma citokīni plaši mijiedarbojas ar fibrinolītiskajiem procesiem un sekmē ekstracelulārās matricē remodelāciju. Traucēta ekstracelulārās matricē remodelācijas kontrole var veicināt saaugumu veidošanos pēc peritoneāla bojājuma (Cheong et al., 2002). Līdz šim veikta atsevišķu iekaisuma citokīnu izpēte saaugumos, tomēr trūkst sistematizētu datu par iekaisuma un pretiekaisuma citokīnu atradni un relatīvo sadalījumu intraabdominālu saaugumu audos.

IL-1 ir galvenais iekaisuma citokīns, kas primāri veicina iekaisuma atbildi (Garlanda et al., 2013). Citu autoru novērojumi par *IL-1* saaugumu audos ir pretrunīgi. Tiek uzskatīts, ka *IL-1* veicina saaugumu veidošanos, palielinot fibrīna uzkrāšanos un nomācot fibrinolīzi (Maciver et al., 2011). Agrīna *IL-1* paaugstināšanās ir būtisks marķieris pēcoperācijas saaugumu veidošanās procesā (Saba, Godziachvili et al., 1998). Vienlaikus citā pētījumā aprakstīts, ka *IL-1* signalizēšana atbrīvo fibroblastu *MMPs*, kam ir nozīme audu destrukcijā (Rajshankar et al., 2012). Mūsu pētījumā kopumā novērojām maz līdz vidēji daudz *IL-1* pozitīvo šūnu. Salīdzinot ar kontrolgrupas audiem, *IL-1* atradne intraabdominālu saaugumu audos bija izteikti mazāka, līdz ar to jādomā par neefektīvi noritošu sistēmisko iekaisumu un/vai par to, ka *IL-1* nav būtiskākais iekaisuma citokīns saaugumos.

Jāpiemin, ka novērojām statistiski nozīmīgas korelācijas starp *IL-1* un citiem iekaisuma un pretiekaisuma interleikīniem (*IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-10*), kas liecina par iekaisuma un pretiekaisuma faktoru mijiedarbību intraabdominālu saaugumu morfopatogēnēzē. Zināms un mums likās būtiski, ka *IL-1* inducē iekaisuma citokīna *IL-6* veidošanos fibroblastos, endoteliocītos un monocītos (Tosato & Jones, 1990), kā arī kopā ar *TNF α* veicina *IL-7* produkciju (Weitzmann et al., 2000). *IL-10* nomāc iekaisuma attīstību, galvenokārt bloķējot iekaisuma signālceļu aktivāciju un ierobežojot iekaisuma mediatoru, piemēram, *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IFN- γ* , *TNF α* , sintēzi (Mion et al., 2014).

Mūsu pētījumā nekonstatējām statistiski nozīmīgas *IL-10* atradnes atšķirības starp pētījuma un kontroles grupām. Tomēr kopumā novērotās vidēji daudz līdz daudz *IL-10* pozitīvās šūnas un to saistība ar citiem iekaisuma mediatoriem liek domāt par persistējošu lokālās aizsardzības procesu. To apstiprina citu autoru dati, kuros aprakstīta izteiktāka *IL-10* atradne saaugumu fibroblastos salīdzinājumā ar vēderplēves fibroblastiem (Saed, Zhang et al., 2001).

Mēs novērojām, ka *IL-10* atradne negatīvi korelē ar *TGF β* atradni, kas, mūsaprāt, ir būtiska saaugumu veidošanās procesā, jo tādējādi *IL-10* mazina saistaudu veidošanos saaugumu gadījumā. To apstiprina arī citu autoru dati, kuros aprakstīta *IL-10* spēja samazināt *TGF β* veidošanos un nomākt fibrozes attīstību (Zheng W. et al., 2005). Papildus tam ir aprakstīts, ka *IL-10* pelēm nomāc *MMP-2* un *TIMP-1* ekspresiju aknu fibrozes gadījumā (Chou et al., 2006). Turklāt citi autori pierādījuši, ka *IL-10* regulētā *TGF β* un *MMP-2* ekspresijas līmeņa samazināšanās izteikti samazina fibrozo audu veidošanos dažādos orgānos, ieskaitot sirdi, plaušas, aknas un nieres (Onishi et al., 2015). Analizējot *IL-10* saistību ar *MMP-2* un *TIMP-2*, vidēji cieša saistība tika konstatēta ar *TIMP-2*, savukārt saistība ar *MMP-2* bija vāja, kas liecina par *MMP-2/TIMP-2* disbalansa veidošanos.

IL-4 veicina brūču dzišanu un audu remodelācijas procesu, tas ir galvenais makrofāgu pretiekaisuma atbildes stimulators (Wang & Joyce, 2010). *IL-4* ierosina izmaiņas makrofāgu morfoloģijā, respektīvi, *IL-4* veicina makrofāgu agregātu jeb gigantisku multinukleāru šūnu veidošanos (Binder et al., 2013). Jāatzīmē, ka arī mūsu pētījumā gandrīz 20 % gadījumu novērojām gigantiskās multinukleārās šūnas. Kopumā konstatējām statistiski nozīmīgi mazāk *IL-4* pozitīvo šūnu saaugumu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupas audiem. *IL-4* trūkums saaugumu gadījumā varētu liecināt par izmaiņām humorālajā imunitātē un arī būt gigantisko epitelioido šūnu veidošanās iniciators.

Mēs konstatējām vidēji ciešu, pozitīvu korelāciju starp *IL-4* un *MMP-2* atradni, kā arī vāju, pozitīvu korelāciju starp *IL-4* un *TIMP-2* atradni intraabdominālu saaugumu audos. Līdz šim nav publicētu datu par *IL-4* saistību ar matricas remodelāciju regulējošiem faktoriem saaugumu audos, tomēr šo faktoru mijiedarbība aprakstīta brūču dzišanas un ādas remodelācijas procesā. Ir pierādīts, ka *IL-4* pozitīvi korelē ar *MMP-2* tiem pacientiem, kuriem brūču dzišanas vietā attīstījusies lokāla infekcija (Nessler et al., 2014). *MMPs* un *TIMPs* regulē līdzīgi citokīni (*IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *TNF α*) un augšanas faktori (*HGF*, *TGF β*), tomēr *IL-4* nomāc *MMPs* sintēzi makrofāgos, neietekmējot *TIMPs* veidošanos (Sun, 2010). Vēl citā pētījumā apgalvots, ka *IL-1* un *TNF α* neietekmē *TIMP-2* biosintēzi, bet *IL-4* stimulē *TIMP-2* ekspresiju ādas fibroblastos. *IL-4* veicina ekstracelulārās matricas proteīnu veidošanos gan normālas brūču dzišanas, gan patoloģiskas fibrozes gadījumā (Ihn et al., 2002). Mēs pieļaujam, ka *IL-4* trūkums un *MMP-2/TIMP-2* disbalanss uztur saaugumu veidošanos un papildus epitelioido šūnu veidošanās norāda uz audu disbalansa padziļināšanos.

IL-8 ir viens no būtiskākajiem citokīniem, kas veicina neitrofilo leukocītu aktivāciju un nodrošina to migrāciju uz iekaisuma vietu (Henkels et al., 2011). Izvērtējot savstarpējās korelācijas starp *IL-8* un citiem interleikīniem (*IL-6*, *IL-7*, *IL-10*) mūsu pētījuma saaugumu audos, novērojām vidēji ciešas statistiski nozīmīgas korelācijas, kas liecina par iekaisumu regulējošo citokīnu savstarpējo mijiedarbību. Šī atradne atbilst citu autoru datiem, kuros aprakstīta *IL-8* sekrēcijas stimulācija citu iekaisuma citokīnu ietekmē. *IL-6* var ierosināt un veicināt *IL-8* izdali no tuklajām šūnām (McHale et al., 2018). Turklāt citi autori ir pierādījuši, ka iekaisuma citokīnu kombinācija ar *HGF* vēl izteiktāk palielina *IL-8* veidošanos. *HGF*, mijiedarbojoties ar *IL-1*, inducē *IL-8* sekrēciju fibroblastos (Unger & McGee, 2011). Gan *HGF*, gan *IL-8* ekspresiju inducē hipoksija (Le et al., 2012). Mūsu pētījumā novērojām vidēji ciešu korelāciju starp *IL-8* un *HGF*, tomēr statistiski nozīmīgas korelācijas starp *HGF* un *IL-1*, kā arī starp *IL-1* un *IL-8* netika konstatētas. Jāuzsver, ka saaugumu grupā mēs visbiežāk novērojām maz vai maz līdz vidēji daudz *IL-8* pozitīvo struktūru, kas bija statistiski nozīmīgi mazāk nekā kontroles audos. Mūsaprāt, šī atradne norāda uz iespējami kavētu neitrofilo

leikocītu hemotaksi saaugumu gadījumā, kas paildzina iekaisuma norisi. To netieši apstiprina iekaisuma šūnu infiltrācija un epitelioido šūnu veidošanās saaugumu audos.

Mūsu pētījumā kopumā novērojām vidēji daudz *IL-6* pozitīvo struktūru, tomēr nekonstatējām statistiski nozīmīgu atšķirību starp saaugumu un kontroles grupām. Jādomā, ka *IL-6* spēj uzturēt iekaisuma procesu audos, tomēr šis citokīns nav specifisks intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. *IL-6* pieaugums novērots peritoneālajā šķidrumā pacientiem pēc intraabdominālām ķirurģiskām manipulācijām (Jin et al., 2016). Galvenie *IL-6* ekspresijas aktivatori ir *IL-1* un *TNF α* (Schmidt-Arras & Rose-John, 2016). Šis fakts izskaidro mūsu novērotās kompleksās sakarības – pozitīvas korelācijas starp *IL-6* un *TNF α* , kā arī *IL-6* un *IL-1* imūnreaktīvajām struktūrām.

IL-7 sekmē fibroblastu un makrofāgu aktivāciju (Bikker et al., 2012). Paaugstināts *IL-7* līmenis plazmā veicina monocītu un makrofāgu migrāciju cauri endotēlijam (Li R. et al., 2011). Literatūrā aprakstīts, ka *IL-7* stimulē citu iekaisuma citokīnu, *IFN- γ* , *TNF α* , kā arī *IL-10* izdali (Li H. Y. et al., 2015). Mūsu pētījuma rezultāti ir līdzīgi – novērojām pozitīvas korelācijas starp *IL-7* un *IL-1*, *IL-4*, *IL-8* un *IL-10*. Kopumā saaugumos konstatējām vidēji daudz līdz daudz *IL-7* pozitīvo šūnu, kas statistiski nozīmīgi neatšķīrās no kontroles grupas datiem. Tomēr saistība starp *IL-7* un citiem iekaisuma/preiekaisuma citokīniem neizslēdz iespēju, ka šis faktors ir nozīmīgs iekaisuma mediators intraabdominālu saaugumu gadījumā. Turklāt jāņem vērā, ka *IL-7* daudzumu, iespējams, ietekmē *TGF β* pozitīvo struktūru daudzums, kas saaugumu audos bija ievērojami lielāks. Šis mūsu pieņēmums sakrīt ar zviedru pētnieku datiem par to, ka *TGF β* nomāc *IL-7* produkciju (Thang et al., 2010).

Mūsu pētījumā nekonstatējām statistiski nozīmīgas atšķirības starp *TNF α* imūnreaktīvo struktūru daudzumu saaugumu grupā un kontroles grupā, tomēr dominējoši vidēji daudz *TNF α* pozitīvās struktūras pieļauj iespēju, ka šis faktors ir iesaistīts intraabdominālu saaugumu patoģenēzē un tā samazinājums varētu ietekmēt saaugumu veidošanos. Ievērojami vairāk *TNF α* raksturīgs saaugumu fibroblastiem, salīdzinot ar veselas vēderplēves fibroblastiem (Ambler et al., 2012). Eksperimenta žurkām *TNF α* līmeņa samazināšana tiek saistīta ar saaugumu veidošanās samazinājumu (Bayhan et al., 2016). Nomācot *TNF α* aktivitāti eksperimenta žurkām pēc aklās zarnas abrāzijas, makroskopiski tika novērota retāka saaugumu veidošanās, tomēr histoloģiskajā atradnē netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp pētījuma grupu, kurā tika bloķēts *TNF α* , un kontroles grupu (Kurukahvecioglu et al., 2007).

Izvērtējot *HBD-2* atradni saaugumu audos, ievērojām, ka *HBD-2* pozitīvu mezoteliocītu ir statistiski nozīmīgi mazāk nekā kontroles grupā. Tomēr ņemot vērā, ka atšķirība bija neliela un kopumā saaugumu audos novērojām vidēji daudz līdz daudz *HBD-2*

pozitīvās struktūras, kas statistiski nozīmīgi neatšķiras no kontroles grupas, jādoma, ka šis antimikrobiālais peptīds saaugumu morfoloģenēzē nav specifisks faktors, bet piedalās iekaisuma uzturēšanā. To apstiprina arī novērotās vidēji ciešas, pozitīvās korelācijas starp *HBD-2* un iekaisumu regulējošajiem faktoriem (*IL-6*, *IL-10* un *TNFα*). Statistiski nozīmīgas vājas korelācijas novērojām starp *HBD-2* un *IL-1*, kā arī starp *HBD-2* un *IL-8*. Citu autoru datu par *HBD-2* atradni intraabdominālu saaugumu audos trūkst, tomēr mūsu iegūtie rezultāti sakrīt ar iepriekš aprakstīto *HBD-2* darbību citos audos. *HBD-2* veidošanos stimulē iekaisuma citokīni un organismam patogēnās baktērijas (Habil et al., 2014). *IL-1* ierosina būtisku *HBD-2* ekspresijas pieaugumu (Wanke et al., 2016). Papildus antimikrobiālajai darbībai šis peptīds ietekmē epitēlija un iekaisuma šūnas, veicinot to proliferāciju, citokīnu produkciju un šūnu migrāciju uz iekaisuma vietu (Tewary et al., 2013).

Interesanti, ka statistiski nozīmīgi pozitīvas korelācijas mūsu pētījumā bija vērojamas starp *HBD-2*, *MMP-2* un *TIMP-2*. Līdz šim nav publicētu datu par šo faktoru mijiedarbību saaugumu gadījumā, tomēr atrasts, ka cilvēka konjunktīvas audu fibroblastu *HBD-2* selektīvi palielina *MMP-2* un *TIMP-2* ekspresiju, kas nosaka šūnu migrāciju brūču dzīšanas gadījumā un ekstracelulārās matricas remodelācijas iespējas (Li J. et al., 2006). Ņemot vērā, ka korelācija starp *HBD-2* un *MMP-2* bija cieša, savukārt starp *HBD-2* un *TIMP-2* vidēji cieša, nevar izslēgt, ka arī *HBD-2* veicina disblānsa veidošanos starp *MMP-2/TIMP-2*, kas savukārt veicina papildus ekstracelulārās matricas sintēzi un saaugumu veidošanos.

Mūsu pētījumā novērojām variablu *MMP-2* imūnhistoķīmisko atradni, tomēr kopumā *MMP-2* pozitīvo struktūru bija maz līdz vidēji daudz. Netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp pētījuma un kontroles grupu. Tomēr saaugumu audos novērojām statistiski nozīmīgas vidēji ciešas pozitīvas korelācijas starp *MMP-2* un dažādiem iekaisumu regulējošiem faktoriem, to skaitā *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, kas liecina par *MMP-2* iekaisumu stimulējošo ietekmi intraabdominālu saaugumu morfoloģenēzē, ko netieši apstiprina arī saaugumu audos raksturīgā iekaisuma aina. Mūsu dati sakrīt ar citu autoru pētījumiem par to, ka iekaisuma process ir atkarīgs no multipliem faktoriem, ieskaitot *MMPs* ekspresiju un to proteolītisko aktivitāti, lokalizāciju un substrāta pieejamību. *MMPs* var gan veicināt, gan nomākt iekaisumu ar tiešu proteolītisku ietekmi uz iekaisuma citokīniem (Manicone & McGuire, 2008). *MMPs* regulē augšanas faktoru un citokīnu, piemēram, *IL-1*, *IL-6*, *TNFα*, veidošanos (Ma et al., 2014).

Saaugumu audos novērojām saistību starp *MMP-2* un *VEGF*, kas liecina par *MMP-2* angiogēnēzi veicinošu ietekmi, ko apstiprina saaugumiem raksturīgā neoangiogēnēzes atradne. Arī citi autori savos pētījumos ir aprakstījuši mijiedarbību starp *MMPs* un *VEGF* (Belotti et al., 2003; Partyka et al., 2012; Araújo et al., 2015). *MMP-2* stimulē angiogēnēzi un

palielina *VEGF* atbrīvošanu (Zheng H. et al., 2006). Vienlaicīgi *MMP-2* samazina arī hipoksijas inducētā faktora-1 sintēzi, kas savukārt regulē *VEGF* ekspresiju (Chetty et al., 2010). Zināms, ka ilgstoša *MMP-2* ekspresija veicina asinsvadu blīvuma pieaugumu, bet tās deficīts saistāms ar asinsvadu nestabilitāti un samazināšanos (Trivedi et al., 2016). *TIMP-2* var nomākt *VEGF* ekspresiju, inhibējot *MMPs* (Li M. et al., 2014). Mūsu pētījumā novērojām līdzīga ciešuma korelāciju gan starp *MMP-2* un *VEGF*, gan arī starp *TIMP-2* un *VEGF*, kas norāda uz *MMP-2/TIMP-2* savstarpējā balansa nozīmi *VEGF* un angiogēnēzes regulācijā. Ņemot vērā, ka *TIMP-2* saaugumos konstatējām statistiski nozīmīgi mazāk, tad arī šī atradne apstiprina *MMP-2* dominējošu ietekmi uz angiogēnēzes stimulāciju.

MMP-2 atradne mūsu pētījumā statistiski nozīmīgi vidēji cieši korelēja ar *TIMP-2*, tomēr *TIMP-2* pozitīvo šūnu daudzums saaugumu grupā bija mazāks salīdzinājumā ar kontroles grupu. Ticams, ka tieši samazinātais *TIMP-2* daudzums, ko novērojām saaugumu audos, ir būtisks faktors saaugumu morfoloģiskā ainas veidošanās. To apstiprina saaugumu audiem raksturīga morfoloģiskā aina ar lieliem kolagēno šķiedru sakopojumiem un haotiski novietotiem, blīviem saistaudu kūļiem. Arī citu autoru darbos aprakstīts, ka līdzsvars starp *MMPs* un *TIMPs* ekspresiju regulē normālu brūču dzīšanu. Ekspresijas izmaiņas var traucēt dzīšanas procesu vai radīt papildu audu veidošanos, piemēram, peritoneālu saaugumu veidošanos (Chegini et al., 2002). Neatbilstība starp *MMPs* un *TIMPs* ir iesaistīta slimībās, kurām raksturīga fibrozu audu veidošanās (Dohi et al., 2015).

TIMP-2 ir duāla iedarbība uz *MMP-2*: zemās koncentrācijās tas aktivē *MMP-2* priekštečus, bet augstās koncentrācijās pilnībā nomāc šo reakciju (Dohi et al., 2015). Mūsu pētījumā kopumā novērojām vidēji daudz *TIMP-2* pozitīvo struktūru, tomēr saaugumu grupā izteikti mazāk tika novēroti *TIMP-2* pozitīvie endoteliocīti un fibroblasti, kas vēlreiz norāda uz disbalansa veidošanos starp *MMP-2/TIMP-2*. Savstarpējā *TIMP-2* un *MMP-2* neatbilstība liecina par fibrozi veicinošiem apstākļiem peritoneālo saaugumu gadījumā. Palielināta *MMP-2* aktivitāte un samazināts *TIMP-2* ekspresijas daudzums ievērojami palielina *MMP-2/TIMP-2* savstarpējo attiecību, kas sekmē fibrozes attīstību (Chen X. et al., 2014). *TIMP-2* trūkums sekmē monocītu/makrofāgu invāziju (Di Gregoli et al., 2016) un veicina kolagēna sintēzes un uzkrāšanās pieaugumu (Dohi et al., 2015).

Mūsu pētījumā novērojām vidēji ciešas korelācijas starp *TIMP-2* un *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNFα* un vājas korelācijas starp *TIMP-2* un *IL-4*, *IL-7*. Jāņem vērā, ka ciešākas korelācijas saaugumu audos novērojām starp iekaisuma citokīniem un *TIMP-2*, nevis *MMP-2*, kas vēl izteiktāk rada novēroto *MMP-2/TIMP-2* disbalansu, tādējādi veicinot saaugumu veidošanos. Iekaisumu regulējošo citokīnu un *TIMP-2* mijiedarbība saaugumu audos līdz šim nav aprakstīta, tāpēc mūsu atradne vērtējama kā unikāla. Tomēr šo faktoru mijiedarbība pētīta

citos audos, kur arī novērots *TIMP-2* pieaugums iekaisuma citokīnu ietekmē (Watanabe et al., 2002). Ir aprakstīts, ka *TNF α* un *IL-1 β* iesaistās *TIMPs* regulācijā (Li Y. Y. et al., 1999). *IL-6* inducē *TIMP-2* sekrēciju, kas pastiprina *MMP/TIMP* disbalansa veidošanos (Badr, 2016).

Diskusijas nobeigumā jāuzsver, ka mūsu pētījumā pirmo reizi ar imūnhistoķīmijas metodi ir kompleksi analizēti intraabdominālu saaugumu veidošanās un norises morfoģenētiskie aspekti bērniem līdz gada vecumam. Intraabdominālo saaugumu audos tika konstatēta palielināta *TGF β* atradne, samazināta *HGF* atradne, kā arī *FGF-2/FGFR1* un *MMP-2/TIMP-2* disbalanss, kas kopumā rada labvēlīgus apstākļus fibrozes attīstībai, audu remodelācijas traucējumiem un saaugumu veidošanai. Saaugumu audos raksturīgs neoangiogēnes process un *VEGF* pozitīvu makrofāgu pieaugums. Ticams, ka hipoksisks bojājums radījis novēroto *PGP 9.5* pozitīvo struktūru samazinājumu. *IL-1*, *IL-4* un *IL-8* samazināšanās ir svarīgākās iekaisumu regulējošo citokīnu izmaiņas intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. Iekaisums intraabdominālu saaugumu audos saistāms arī ar antimikrobā peptīda *HBD-2* pieaugumu, kas nespecifiski sekmē iekaisuma uzturēšanu.

Tādējādi kopumā varam teikt, ka intraabdominālus saaugumus bērniem raksturo palielināta *TGF β* , *VEGF*, *FGFR1* un samazināta *FGF-2*, *HGF*, *PGP 9.5*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-8*, *TIMP-2* atradne. Būtiskākie aspekti, kas ietekmē saaugumu veidošanos un uzturēšanu bērniem, ir saistīti ar izmaiņām ekstracelulārās matricas remodelācijā, neoangiogēnes veicināšanu un ilgstošu iekaisuma uzturēšanu.

5. SECINĀJUMI

1. Jaundzimušo saaugumus raksturo nespecifiskas audu pārmaiņas kā fibroze un neoangiogēnēze. Savukārt, modificētas formas mezoteliocīti, fibroblasti, kas tādi izveidojušies šūnu fenotipa maiņas rezultātā, un gigantsūnu klātbūtne vērtējamas kā specifiskas saaugumu pazīmes uz ilgstoša iekaisuma fona.

2. Statistiski nozīmīga *TGFβ* relatīvā daudzuma palielināšanās un *HGF* saturošo struktūru relatīvā daudzuma samazināšanās saaugumu audos liecina par irdeno saistaudu augšanas/reģenerācijas potenciālu un šo faktoru fibrozi veicinošo lomu intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. Savukārt, sakarība starp mazāk izteikto *FGF-2* un vairāk izteikto *FGFR1* atradni pierāda kompensatoru receptoru stimulāciju kā atbildi šī paša faktora trūķumam saaugumu gadījumā.

3. Intraabdominālu saaugumu audus raksturo statistiski nozīmīgi palielināts *VEGF* saturošo makrofāģu daudzums, kas norāda uz audu išēmiju un neoangiogēnēzes stimulāciju saaugumu gadījumā. Saaugumu veidošanās pastiprināšanu pamato arī *VEGF* korelācijas ar *IL-10* un *MMP-2*, kuri palielina augšanas faktoru izdali un endoteliocītu proliferāciju persistējoša iekaisuma apstākļos.

4. Kopumā statistiski nozīmīgais saaugumu *PGP 9.5* pozitīvo struktūru samazinājums apstiprina hipoksijas inducētu ilgstošu bojājumu, ko mēģina kompensēt *TNFα* stabila ekspresija, radot statistiski nozīmīgu korelāciju starp *PGP 9.5* un *TNFα*. Savukārt, konstatētā novatorā *PGP 9.5* atradne/sintēze fibroblastos un makrofāģos korelācijā ar *TGFβ*, *MMP-2* un *TIMP-2* pastiprina fibrozes veidošanos.

5. Līdzīgā *CgA* atradne saaugumu audos un kontroles grupas audos apstiprina, ka šim faktoram nav specifiska loma tiešā saaugumu morfo-patoģenēzē, bet tā statistiski nozīmīgā korelācija ar pacientu vecumu pamato fibroblastu fenotipa maiņu jaundzimušo intraabdominālos saaugumos.

6. Intraabdominālu saaugumu audos novērotā galvenokārt neizteiktā *IL-1* un izteiktā *IL-10* atradne liecina par dominējošu audu lokālo aizsardzības reakciju saaugumu gadījumā. Tomēr statistiski nozīmīgās korelācijas starp *IL-1* un interleikīniem, kā *IL-4*, *IL-6*, *IL-7*, liecina par tieši šī pro-inflamatorā citokīna veidotu citu citokīnu indukciju saaugumu gadījumā ilgstošā laika posmā. Papildus, *IL-4* pozitīvo struktūru mazināšanās varētu būt tiešais iemesls gigantsūnu veidošanai, bet *IL-8* pozitīvo struktūru samazināšanās pamato kavētu iekaisuma šūnu hemotaksi ar iekaisuma norises pagarināšanos. Visbeidzot, *IL-7* pakļaujas *TGFβ* inhibīcijai saaugumu morfo-patoģenēzē un tādējādi veicina iekaisuma procesa uzturēšanu audos ilgstošā laika posmā.

7. Līdzīgais *HBD-2* pozitīvo struktūru relatīvais daudzums intraabdominālu saaugumu un veselos audos, un statistiski nozīmīgās korelācijas starp *HBD-2* un iekaisuma/pretiekauma citokīnu izdali norāda uz šī antimikrobiālā peptīda nespecifisku līdzdalību iekaisuma atbildes reakcijā. Tomēr *HBD-2* korelācija ar *MMP-2* un *TIMP-2* norāda uz iespējamu *HBD-2* stimulēta disbalansa veidošanos starp audu remodelācijas faktoriem ar sekojošu ekstracelulārās matricē sintēzi un saaugumu veidošanos.

8. Intraabdominālos saaugumos ir izteikta audu deģenerācijas enzīmu audu inhibitoru (*TIMP-2*) samazināšanās, kamēr deģenerācijas enzīmu (*MMP-2*) ekspresija būtiski neatšķiras no kontroles grupas. Līdzsvara traucējumi starp *MMP-2* un *TIMP-2* apstiprina remodelācijas procesu mazināšanos un fibrozes attīstību.

9. Intraabdominālus saaugumus raksturo pieaugoša *TGFβ*, *VEGF*, *FGFR1* ekspresija un samazināta *FGF-2*, *HGF*, *PGP 9.5*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-8*, *TIMP-2* ekspresija, kas norāda uz šo faktoru lomu saaugumu patoģenēzē. Būtiskākās izmaiņas vērojamas ekstracelulārās matricē remodelācijā, neoangiogēnēzes veicināšanā, ilgstoša atipiska dekompensējoša iekaisuma uzturēšanā un savdabīgā audu faktoru *circulus vitiosus* veidošanā, kas vērsts uz fibrozes veidošanu audu iekaisuma atbildes izsīkuma apstākļos. Tādējādi svarīgākie marķieri jaundzimušo saaugumu prognostikā un diagnostikā ir *TGFβ*, *VEGF*, *HGF*, *IL-1* un *IL-4*.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Akasaka, Y., Ono, I., Kamiya, T. et al. 2010. The mechanisms underlying fibroblast apoptosis regulated by growth factors during wound healing. *The Journal of Pathology*. 221 (3), 285–299.
2. Alpay, Z., Saed, G. M. and Diamond, M. P. 2008. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Seminars in Reproductive Medicine*. 26 (4), 313–321.
3. Ambler, D., Fletcher, N., Diamond, M. and Saed, G. 2012. Effects of hypoxia on the expression of inflammatory markers IL-6 and TNF- α in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 58 (6), 324–329.
4. Aoudjehane, L., Pissiaia, A. Jr., Scatton, O. et al. 2008. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway. *Laboratory Investigation*. 88 (9), 973–985.
5. Araújo, R. F., Lira, G. A., Vilaça, J. A. et al. 2015. Prognostic and diagnostic implications of MMP-2, MMP-9, and VEGF- α expressions in colorectal cancer. *Pathology - Research and Practice*. 211 (1), 71–77.
6. Atta, H. M. 2011. Prevention of peritoneal adhesions: A promising role for gene therapy. *World Journal of Gastroenterology*. 17 (46), 5049–5058.
7. Atta-ur-Rahman, Harvey, K. and Siddiqui, R. A. 1999. Interleukin-8: An autocrine inflammatory mediator. *Current Pharmaceutical Design*. 5 (4), 241–253.
8. Badr, A. M. 2016. Interleukin-6 induces secretion of tissue inhibitors of metalloproteinases by breast carcinoma cells. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 29 (6), 1969–1975.
9. Barcz, E., Milewski, Ł., Dziunycz, P. et al. 2012. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration. *Fertility and Sterility*. 97 (6), 1380–1386.
10. Baroni, A., Donnarumma, G., Paoletti, I. et al. 2009. Antimicrobial human beta-defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *Peptides*. 30 (2), 267–272.
11. Basbug, M., Bulbuler, N., Camci, C. et al. 2011. The Effect of Antivascular Endothelial Growth Factor on the Development of Adhesion Formation in Laparotomized Rats: Experimental Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011: 578691.
12. Bayhan, Z., Zeren, S., Kocak, F. E. et al. 2016. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model. *Journal of Surgical Research*. 201 (2), 348–355.
13. Belotti, D., Paganoni, P., Manenti, L. et al. 2003. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Research*. 63 (17), 5224–5229.
14. Benedum, U. M., Baeuerle, P. A., Konecki, D. S. et al. 1986. The primary structure of bovine chromogranin A: a representative of a class of acidic secretory proteins common to a variety of peptidergic cells. *The EMBO Journal*. 5 (7), 1495–1502.
15. Bi, J., Zhang, S., Du, Z. et al. 2017. Peripheral serotonin regulates postoperative intra-abdominal adhesion formation in mice. *Scientific Reports*. 7, 10001.

16. Bianchi, E., Boekelheide, K., Sigman, M. et al. 2016. Ghrelin inhibits post-operative adhesions via blockage of the TGF- β signaling pathway. *PLoS ONE*, 11 (4), e0153968.
17. Bickel, M. 1993. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *Journal of Periodontology*. 64 (5), 456–460.
18. Bigatto, V., De Bacco, F., Casanova, E. et al. 2015. TNF- α promotes invasive growth through the MET signaling pathway. *Molecular Oncology*. 9 (2), 377–388.
19. Bikker, A., Hack, C. E., Lafeber, F. P. and van Roon, J. A. 2012. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Current Pharmaceutical Design*. 18 (16), 2347–2356.
20. Binder, F., Hayakawa, M., Choo, M. K. et al. 2013. Interleukin-4-induced β -catenin regulates the conversion of macrophages to multinucleated giant cells. *Molecular Immunology*. 54 (2), 157–163.
21. Binnebösel, M., Klinge, U., Rosch, R. et al. 2008. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 393 (1), 59–66.
22. Birukova, A. A., Cokic, I., Moldobaeva, N. and Birukov, K. G. 2009. Paxillin is involved in the differential regulation of endothelial barrier by HGF and VEGF. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 40 (1), 99–107.
23. Bishop, P., Rocca, D. and Henley, J. M. 2016. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochemical Journal*. 473 (16), 2453–2462.
24. Blobel, C. G., Schiemann, P. W. and Lodish, F. H. 2000. Role of transforming growth factor beta in human disease. *The New England Journal of Medicine*. 342 (18), 1350–1358.
25. Bochaton-Piallat, M. L., Gabbiani, G. and Hinz, B. 2016. The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions. *F1000Research*. 5: F1000 Faculty Rev-752.
26. Braddock, M., Hanania, N. A., Sharafkhan, A. et al. 2018. Potential risks related to modulating interleukin-13 and interleukin-4 signalling: A systematic review. *Drug Safety*. 41 (5), 489–509.
27. Bradley, J. 2008. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology*. 214 (2), 149–160.
28. Braun, K. M. and Diamond, M. P. 2014. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Seminars in Pediatric Surgery*. 23 (6), 336–343.
29. Brew, K. and Nagase, H. 2010. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1803 (1), 55–71.
30. Brochhausen, C., Schmitt, V. H., Planck, C. N. et al. 2012. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 16 (6), 1256–1274.
31. Brüggmann, D., Tchertchian, G., Wallwiener, M. et al. 2010. Intra-abdominal adhesions: Definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International*. 107 (44), 769–775.
32. Buțureanu, S. A. and Buțureanu, T. A. 2014. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)*. 109 (3), 293–298.

33. Campbell, L. K., Thomas, J. R., Lamps, L. W. et al. 2003. Protein gene product 9.5 (PGP 9.5) is not a specific marker of neural and nerve sheath tumors: An immunohistochemical study of 95 mesenchymal neoplasms. *Modern Pathology*. 16 (10), 963–969.
34. Chegini, N. 2008. TGF-beta system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. *Seminars in Reproductive Medicine*. 26 (4), 298–312.
35. Chegini, N., Zhao, Y., Kotseos, K. et al. 2002. Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 109 (9), 1041–1049.
36. Chen, P., Liu, K., Hsu, P. et al. 2014. Induction of immunomodulatory monocytes by human mesenchymal stem cell-derived hepatocyte growth factor through ERK 1/2. *Journal of Leukocyte Biology*. 96 (2), 295–303.
37. Chen, P. Y., Qin, L., Tellides, G. and Simons, M. 2014. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key inhibitor of TGFβ signaling in the endothelium. *Science Signaling*. 7 (344), ra90.
38. Chen, X., Guo, Z., Wang, P. and Xu, M. 2014. Erythropoietin modulates imbalance of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in doxorubicin- induced cardiotoxicity. *Heart, Lung and Circulation*. 23 (8), 772–777.
39. Cheong, Y. C., Laird, S. M., Shelton, J. B. et al. 2002. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Human Reproduction*. 17(4), 1039–1045.
40. Chetty, C., Lakka, S. S., Bhoopathi, P. and Rao, J. S. 2010. MMP-2 alters VEGF expression via alphaVbeta3 integrin-mediated PI3K/AKT signaling in A549 lung cancer cells. *International Journal of Cancer*. 127 (5), 1081–1095.
41. Chou, W., Lu, C., Lee, T. et al. 2006. Electroporative interleukin-10 gene transfer ameliorates carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis by MMP and TIMP modulation. *Acta Pharmacologica Sinica*. 27 (4), 469–476.
42. Christodoulidis, G., Tsilioni, I., Spyridakis, M. E. et al. 2013. Matrix metalloproteinase-2 and -9 serum levels as potential markers of intraperitoneal adhesions. *Journal of Investigative Surgery*. 26 (3), 134–140.
43. Clavel, C., Polette, M., Doco, M. et al. 1992. Immunolocalization of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in human mammary pathology. *Bulletin du Cancer*. 79 (3), 261–270.
44. Coccolini, F., Ansaloni, L., Manfredi, R. et al. 2013. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 8, 6.
45. Corfe, S. A. and Paige, C. J. 2012. The many roles of IL-7 in B cell development; mediator of survival, proliferation and differentiation. *Seminars in Immunology*. 24 (3), 198–208.
46. Corti, A. 2004. Chromogranin A in Tumor and Vascular Biology. *Cell Biology of the Chromaffin Cell*. 117–128.
47. Corti, A. 2010. Chromogranin a and the tumor microenvironment. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 30 (8), 1163–1170.
48. Corti, A. and Ferrero, E. 2012. Chromogranin a and the endothelial barrier function. *Current Medicinal Chemistry*. 19 (24), 4051–4058.

49. Coudriet, G. M., He, J., Trucco, M. et al. 2010. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases. *PLoS One*, 5 (11), e15384.
50. Crippa, L., Bianco, M., Colombo, B. et al. 2013. A new chromogranin A-dependent angiogenic switch activated by thrombin. *Blood*. 121 (2), 392–402.
51. Curnis, F., Gasparri, A. M. and Longhi, R. 2012. Chromogranin a binds to alphaVbeta6-integrin and promotes wound healing in mice. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 69 (16), 2791–2803.
52. D'amico, A. M., Ghinassi, B., Izzicupo, P. et al. 2014. Biological function and clinical relevance of chromogranin a and derived peptides. *Endocrine Connections*. 3 (2), 45–54.
53. Darby, I. A., Laverdet, B., Bonte, F. and Desmouliere, A. 2014. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 7, 301–311.
54. Day, I. N. and Thompson, R. J. 2010. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Progress in Neurobiology*. 90 (3), 327–362.
55. de Oliveira, S., Reyes-Aldasoro, C. C., Candel, S. et al. 2013. Cxcl8 (IL-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response. *The Journal of Immunology*. 190 (8), 4349–4359.
56. Dell'Era, P., Ronca, R., Coco, L. et al. 2003. Fibroblast growth factor receptor-1 is essential for in vitro cardiomyocyte development. *Circulation Research*. 93 (5), 414–420.
57. Di Gregoli, K., George, S. J., Jackson, S. L. et al. 2016. Differential effects of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 on atherosclerosis and monocyte/macrophage invasion. *Cardiovascular Research*. 109 (2), 318–330.
58. Dinarello, C. A. 2018. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*. 281 (1), 8–27.
59. Dohi, T., Miyake, K., Aoki, M. et al. 2015. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 suppresses collagen synthesis in cultured keloid fibroblasts. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 3 (9), e520.
60. Dolivo, D. M., Larson, S. A. and Dominko, T. 2017. Fibroblast growth factor 2 as antifibrotic: Antagonism of myofibroblast differentiation and suppression of pro-fibrotic gene expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 38, 49–58.
61. Dombrowski, C., Helledie, T., Ling, L. et al. 2013. FGFR1 signaling stimulates proliferation of human mesenchymal stem cells by inhibiting the cyclin-dependent kinase inhibitors p21 (Waf1) and p27 (Kip1). *Stem Cells*. 31 (12), 2724–2736.
62. Dong, R. and Zheng, S. 2015. Interleukin-8: A critical chemokine in biliary atresia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 30 (6), 970–976.
63. Doran, J. F., Jackson, P., Kynoch, P. A. and Thompson, R. 1983. Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high-resolution two-dimensional electrophoresis. *Journal of Neurochemistry*. 40 (6), 1542–1547.
64. Drake, A., Kaur, M., Iliopoulou, B. P. et al. 2016. Interleukins 7 and 15 maintain human T cell proliferative capacity through STAT5 signaling. *PLoS One*. 11 (11), e0166280.

65. Duan, D. S., Werner, S. and Williams, L. T. 1992. A naturally occurring secreted form of fibroblast growth factor (FGF) receptor 1 binds basic FGF in preference over acidic FGF. *Journal of Biological Chemistry*. 267 (23), 16076–16080.
66. Duff, G. W. and Durum, S. K. 1983. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin-1 are related. *Nature*. 304 (5925), 449–451.
67. El-Fatah, W., El-Kader, M. and Abdel-Hak, M. 2016. Laminin and chromogranin A as serum markers of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 6 (2), 21–31.
68. Ellis, H. 1997. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *European Journal of Surgery - Supplements*. (577), 5–9.
69. Epstein, J. C., Wilson, M. S., Wilkosz, S. et al. 2006. Human peritoneal adhesions show evidence of tissue remodeling and markers of angiogenesis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 49 (12), 1885–1892.
70. Erben, U., Loddenkemper, C., Doerfel, K. et al. 2014. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*. 7 (8), 4557–4576.
71. Ergul, E. and Korukluoglu, B. 2008. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *International Journal of Surgery*. 6 (3), 253–260.
72. Esposito, C., Parrilla, B., Cornacchia, F. et al. 2009. The antifibrogenic effect of hepatocyte growth factor (HGF) on renal tubular (HK-2) cells is dependent on cell growth. *Growth Factors*. 27 (3), 173–180.
73. Esposito, C., Parrilla, B., De Mauri, A. et al. 2005. Hepatocyte growth factor (HGF) modulates matrix turnover in human glomeruli. *Kidney International*. 67 (6), 2143–2150.
74. Fernando, M. R., Reyes, J. L., Iannuzzi, J. et al. 2014. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. *PLoS One*. 9 (4), e94188.
75. Fischer, A. H., Jacobson, K. A., Rose, J. and Zeller, R. 2008. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protocols*. 2008:pdb.prot4986.
76. Fortin, C. N., Saed, G. M. and Diamond, M. P. 2015. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Human Reproduction Update*. 21 (4), 536–551.
77. Fredriksson, F., Christofferson, R., Carlsson, P. and Lilja, H. 2014. Locally increased concentrations of inflammatory cytokines in an experimental intraabdominal adhesion model. *Journal of Pediatric Surgery*. 49 (10), 1480–1484.
78. French, B. M., Sendil, S., Sepuru, K. M. et al. 2018. Interleukin-8 mediates neutrophil-endothelial interactions in pig-to-human xenogeneic models. *Xenotransplantation*, 25 (2), e12385.
79. Gadani, S. P., Cronk, J. C., Norris, G. T. and Kipnis, J. 2012. Interleukin-4: A cytokine to remember. *The Journal of Immunology*. 189 (9), 4213–4219.
80. Gallo, S., Sala, V., Gatti, S. and Crepaldi, T. 2015. Cellular and molecular mechanisms of HGF/Met in the cardiovascular system. *Clinical Science (Lond)*. 129 (12), 1173–1193.
81. Garlanda, C., Dinarello, C. A. and Mantovani, A. 2013. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 39 (6), 1003–1018.

82. Gautschi, P., Fräter-Schröder, M. and Böhlen, P. 1986. Partial molecular characterization of endothelial cell mitogens from human brain: acidic and basic fibroblast growth factors. *FEBS Letters*. 204 (2), 203–207.
83. Geng, L., Chaudhuri, A., Talmon, G. et al. 2013. TGF-Beta suppresses VEGFA-mediated angiogenesis in colon cancer metastasis. *PLoS One*. 8 (3), e59918.
84. Gerritsen, M. E., Tomlinson, J. E., Zlot, C. et al. 2003. Using gene expression profiling to identify the molecular basis of the synergistic actions of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*. 140 (4), 595–610.
85. Ghellai, A., Stucchi, A. F., Chegini, N. et al. 2000. Role of transforming growth factor beta-1 in peritonitis-induced adhesions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 4 (3), 316–323.
86. Gibbons, D., Fleming, P., Virasami, A. et al. 2014. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. *Nature Medicine*. 20 (10), 1206–1210.
87. Gu, Y., Ding, X., Huang, J. et al. 2018. The deubiquitinating enzyme UCHL1 negatively regulates the immunosuppressive capacity and survival of multipotent mesenchymal stromal cells. *Cell Death & Disease*. 9, 459.
88. Guglielmo, M., Monteleone, D., Vasciaveo, V. et al. 2017. The decrease of Uch-L1 activity is a common mechanism responsible for A β 42 accumulation in Alzheimer's and vascular disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 9: 320.
89. Gut, P., Czarnywojtek, A., Fischbach, J. et al. 2016. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science*. 12 (1), 1–9.
90. Habil, N., Abate, W., Beal, J. and Foey, A. D. 2014. Heat-killed probiotic bacteria differentially regulate colonic epithelial cell production of human β -defensin-2: dependence on inflammatory cytokines. *Beneficial Microbes*. 5 (4), 483–495.
91. Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 161 (6 Pt 1), 1718-1725.
92. Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T. et al. 1994. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 56 (5), 559–564.
93. Harmey, J. H., Dimitriadis, E., Kay, E. et al. 1998. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1. *Annals of Surgical Oncology*. 5 (3), 271–278.
94. Henkels, M. K., Frondorf, K., Gonzalez-Meija, E. M. et al. 2011. IL-8-induced neutrophil chemotaxis is mediated by Janus kinase 3 (JAK3). *FEBS Letters*. 585 (1), 159–166.
95. Herrick, S. E., Mutsaers, S. E., Ozua, P. et al. 2000. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *The Journal of Pathology*. 192 (1), 67–72.
96. Hirunsai, M., Srikuea, R. and Yimlamai, T. 2015. Heat stress promotes extracellular matrix remodelling via TGF- β 1 and MMP-2/TIMP-2 modulation in tenotomised soleus and plantaris muscles. *International Journal of Hyperthermia*. 31 (4), 336–348.
97. Holmdahl, L., Eriksson, E., al-Jabreen, M. and Risberg, B. 1996. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery*. 119 (6), 701–705.

98. Horejs, C. M., St-Pierre, J. P., Ojala, J. R. M. et al. 2017. Preventing tissue fibrosis by local biomaterials interfacing of specific cryptic extracellular matrix information. *Nature Communications*. 8, 15509.
99. Hou, W., Jin, Y. H., Kang, H. S. and Kim, B. S. 2014. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *Journal of Virology*. 88 (15), 8479–8489.
100. Hsu, S. M., Raine, L. and Fanger, H. 1981. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *American Journal of Clinical Pathology*. 75 (6), 816–821.
101. Huang, M., Sharma, S., Zhu, L. X. et al. 2002. IL-7 inhibits fibroblast TGF- β production and signaling in pulmonary fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 109 (7), 931–937.
102. Ichikawa, T., Li, J., Dong, X. et al. 2010. Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1 negatively regulates TNF α -mediated vascular smooth muscle cell proliferation via suppressing ERK activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 391 (1), 852–856.
103. Ihn, H., Yamane, K., Asano, Y. et al. 2002. IL-4 up-regulates the expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in dermal fibroblasts via the p38 mitogen-activated protein kinase dependent pathway. *The Journal of Immunology*. 168 (4), 1895–1902.
104. Ikebuchi, Y., Ischida, C., Okamoto, K. and Murawaki, Y. 2013. Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease. *Biochemical Genetics*. 51 (7-8), 564–574.
105. Ireland, S. J., Monson, N. L. and Davis, L. S. 2015. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10. *Cytokine*. 73 (2), 236–244.
106. Ito, T. K., Ishii, G., Chiba, H. and Ochiai, A. 2007. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 26 (51), 7194–7203.
107. Itoh, N. and Ornitz, D. M. 2004. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends in Genetics*. 20 (11), 563–569.
108. Iyer, A. S. and Cheng, G. 2012. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Review in Immunology*. 32 (1), 23–63.
109. Jana, M., Mondal, S., Jana, A. and Pahan, K. 2014. Interleukin-12 (IL-12), but not IL-23, induces the expression of IL-7 in microglia and macrophages: implications for multiple sclerosis. *Immunology*. 141 (4), 549–563.
110. Jin, X., Ren, S., Macarak, E. and Rosenbloom, J. 2016. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- β 1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Matrix Biology*. 51, 55–64.
111. Jomezadeh, V., Mohammadpour, A., H., Rajabi, O. et al. 2012. Evaluation of curcumin effects on post-operative peritoneal adhesion in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 15 (6), 1162–1167.
112. Kaidi, A., Gurchumelidze, T., Nazzal, M. et al. 1995. Tumor necrosis factor- α : a marker for peritoneal adhesion formation. *Journal of Surgical Research*. 58 (5), 516–518.
113. Kardami, E., Detillieux, K., Ma, X. et al. 2007. Fibroblast growth factor-2 and cardioprotection. *Heart Failure Reviews*. 12 (3-4), 267–277.

114. Kariya, T., Nishimura, H., Mizuno, M. et al. 2018. TGF- β 1-VEGF-A pathway induces neoangiogenesis with peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 314 (2), 167–180.
115. Kashpur, O., LaPointe, D., Ambady, S. et al. 2013. FGF2-induced effects on transcriptome associated with regeneration competence in adult human fibroblasts. *BMC Genomics*. 14, 656.
116. Kasten, K. R., Prakash, P. S., Unsinger, J. et al. 2010. Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis. *Infection and Immunity*. 78 (11), 4714–4722.
117. Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B. and Cohen, I. 2018. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunological Reviews*. 281 (1), 40–56.
118. Kieran, I., Knock, A., Bush, J. et al. 2013. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies. *Wound Repair and Regeneration*. 21 (3), 428–436.
119. Kieran, I., Taylor, C., Bush, J. et al. 2014. Effects of interleukin-10 on cutaneous wounds and scars in humans of African continental ancestral origin. *Wound Repair and Regeneration*. 22 (3), 326–333.
120. Kitamura, S., Horimoto, N., Tsuji, K. et al. 2014. The selection of peritoneal mesothelial cells is important for cell therapy to prevent peritoneal fibrosis. *Tissue Engineering Part A*. 20 (3-4), 529–539.
121. Kole, D., Grella, A., Dolivo, D. et al. 2017. High molecular weight FGF2 isoforms demonstrate canonical receptor-mediated activity and support human embryonic stem cell self-renewal. *Stem Cell Research*. 21, 106–116.
122. Koo, H. Y., El-Baz, L. M., House, S. et al. 2018. Fibroblast growth factor 2 decreases bleomycin-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast collagen production and myofibroblast differentiation. *The Journal of Pathology*. 246 (1), 54–66.
123. Kosaka, H., Yoshimoto, T., Yoshimoto, T. et al. 2008. Interferon-gamma is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. *Nature Medicine*. 14 (4), 437–441.
124. Kurukahvecioglu, O., Koksall, H., Gulbahar, O. et al. 2007. Infliximab "TNF-alpha antagonist" decreases intraabdominal adhesions. *Saudi Medical Journal*. 28 (12), 1830–1835.
125. Leask, A. and Abraham, J. D. 2004. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB Journal*. 18 (7), 816–827.
126. Le, Q., Fisher, R., Oliner, K. S. et al. 2012. Prognostic and predictive significance of plasma HGF and IL-8 in a phase III trial of chemoradiation with or without tirapazamine in locoregionally advanced head and neck cancer. *Clinical Cancer Research*. 18 (6), 1798–1807.
127. Lee, P. H., Chen, M. Y., Lai, Y. et al. 2018. Human beta-defensin-2 and -3 mitigate the negative effects of bacterial contamination on bone healing in rat calvarial defect. *Tissue Engineering Part A*. 24 (7-8):653–661.
128. Li, B. and Wang, J. H. C. 2011. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. *Journal of Tissue Viability*. 20 (4), 108–120.
129. Li, D., Xie, K., Zhang, L. et al. 2016. Dual blockade of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (FGF-2) exhibits potent anti-angiogenic effects. *Cancer Letters*. 377 (2), 164–173.

130. Li, H. Y., Zhang, D. L., Zhang, X. et al. 2015. Interleukin-7 is decreased and maybe plays a pro-inflammatory function in primary immune thrombocytopenia. *Platelets*. 26 (3), 243–249.
131. Li, J., Raghunath, M., Lareu, R., et al. 2006. Defensins HNP1 and HBD2 stimulation of wound-associated responses in human conjunctival fibroblasts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 47 (9), 3811–3819.
132. Li, M., Wang, Z., Xing, Y. et al. 2014. A multicenter study on expressions of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in oral and maxillofacial squamous cell carcinoma. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 16 (3), e13185.
133. Li, Q., Michaud, M., Shankar, R. et al. 2017. MMP-2: A modulator of neuronal precursor activity and cognitive and motor behaviors. *Behavioural Brain Research*. 333, 74–82.
134. Li, R., Paul, A., Ko, K. W. et al. 2011. Interleukin-7 induces recruitment of monocytes/macrophages to endothelium. *European Heart Journal*. 33 (24), 3114–3123.
135. Li, Y. Y., McTiernan, C. F. and Feldman, A. M. 1999. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovascular Research*. 42 (1), 162–172.
136. Liakakos, T., Thomakos, N., Fine, P. M. et al. 2001. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Digestive Surgery*. 18 (4), 260–273.
137. Lillie, R. D., Pizzolatio, P. and Donaldson, P. T. 1976. Hematoxylin substitutes: a survey of mordant dyes tested and consideration of the relation of their structure to performance as nuclear stains. *Stain Technology*. 51 (1), 25–41.
138. Lima, I. V., Bastos, L. F., Limborço-Filho, M. et al. 2012. Role of Prostaglandins in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2012, 946813.
139. Lin, J., Zhu, Z., Xiao, H. et al. 2017. The role of IL-7 in immunity and cancer. *Anticancer Research*. 37 (3), 963–967.
140. Llopis-Hernandez, V., Rico, P., Ballester-Beltran, J. et al. 2011. Role of surface chemistry in protein remodeling at the cell-material interface. *PLoS One*. 6 (5), e19610.
141. Louthan, O. 2011. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biologica (Praha)*. 57 (5), 173–181.
142. Luckett-Chastain, L. R. and Gallucci, R. M. 2009. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor-beta expression in skin and dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *British Journal of Dermatology*. 161 (2), 237–248.
143. Luzina, I. G., Keegan, A. D., Heller, N. M. et al. 2012. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives". *Journal of Leukocyte Biology*. 92 (4), 753–764.
144. Ma, Y., de Castro Brás, L. E., Toba, H. et al. 2014. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*. 466 (6), 1113–1127.
145. Maciver, A. H., McCall, M. and James Shapiro, A. M. 2011. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *International Journal of Surgery*. 9 (8), 589–594.

146. Maestroni, S., Maestroni, A., Ceglia, S. et al. 2015. Effect of chromogranin A-derived vasostatin-1 on laser-induced choroidal neovascularization in the mouse. *Acta Ophthalmologica*. 93 (3), e218–222.
147. Malik, A. and Kanneganti, T. D. 2018. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer. *Immunological Reviews*. 281 (1), 124–137.
148. Mandl-Weber, S., Cohen, C. D., Haslinger, B. et al. 2002. Vascular endothelial growth factor production and regulation in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney International*. 61 (2), 570–578.
149. Manicone, A. M. and McGuire, J. K. 2008. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 19 (1), 34–41.
150. Matsumoto, K. and Nakamura, T. 1992. Hepatocyte growth factor: molecular structure, roles in liver regeneration, and other biological functions. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 3 (1-2), 27–54.
151. McHale, C., Mohammed, Z., Deppen, J. and Gomez, G. 2018. Interleukin-6 potentiates Fc ϵ RI-induced PGD₂ biosynthesis and induces VEGF from human in situ-matured skin mast cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1862 (5), 1069–1078.
152. Meyer, M., Müller, A. K., Yang, J. et al. 2012. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin. *Journal of Cell Science*. 125 (Pt 23), 5690–5701.
153. Miller, L. S., Pietras, E. M., Uricchio, L. H. et al. 2007. Inflammasome-mediated production of IL-1 β is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo. *The Journal of Immunology*. 179 (10), 6933–6942.
154. Mion, F., Tonon, S., Toffoletto, B. et al. 2014. IL-10 production by B cells is differentially regulated by immune-mediated and infectious stimuli and requires p38 activation. *Molecular Immunology*. 62 (2), 266–276.
155. Montalvo-Javé, E. E., Mendoza-Barrera, G. E., Garcia-Pineda, M. A. et al. 2016. Histological analysis of intra-abdominal adhesions treated with sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose gel. *Journal of Investigative Surgery*. 29 (2), 80–87.
156. Montz, F. J., Holschneider, C. H., Bozuk, M. et al. 1994. Interleukin 10: ability to minimize postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *Fertility and Sterility*. 61 (6), 1136–1140.
157. Morris, M. W., Allukian, M. 3rd, Herdrich, B. J. et al. 2014. Modulation of the inflammatory response by increasing fetal wound size or interleukin-10 overexpression determines wound phenotype and scar formation. *Wound Repair and Regeneration*. 22 (3), 406–414.
158. Murphy, G., Cockett, M. I., Ward, R. V. and Docherty, A. J. 1991. Matrix metalloproteinase degradation of elastin, type IV collagen and proteoglycan. A quantitative comparison of the activities of 95 kDa and 72 kDa gelatinases, stromelysins-1 and -2 and punctuated metalloproteinase (PUMP). *Biochemical Journal*. 277 (Pt 1), 277–279.
159. Nagai, H., Chew, S. H., Okazaki, Y. et al. 2013. Metamorphosis of mesothelial cells with active horizontal motility in tissue culture. *Scientific Reports*. 3, 1144.
160. Nakamura, T. and Mizuno, S. 2010. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 86 (6), 588–610.

161. Nessler, M., Puchała, J., Chrapusta, A. et al. 2014. Levels of plasma matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in response to INTEGRA® dermal regeneration template implantation. *Medical Science Monitor*. 20, 91–96.
162. Ngu, J. M., Teng, G., Meijndert, H. C. et al. 2014. Human cardiac fibroblast extracellular matrix remodeling: dual effects of tissue inhibitor of metalloproteinase-2. *Cardiovascular Pathology*. 23 (6), 335–343.
163. Ning, Y., Manegold, P. C., Hong, Y. K. et al. 2011. Interleukin-8 is associated with proliferation, migrations, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *International Journal of Cancer*. 128 (9), 2038–2049.
164. Normanton, M., Alvarenga, H., Hamerschlag, N. et al. 2014. Interleukin 7 plays a role in T lymphocyte apoptosis inhibition driven by mesenchymal stem cell without favoring proliferation and cytokines secretion. *PLoS One*. 9 (9), e106673.
165. Nugent, M. A. and Iozzo, R. V. 2000. Fibroblast growth factor-2. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 32 (2), 115–120.
166. Oh, D. J., Kim, H. R., Lee, M. K. and Woo, Y. S. 2013. Profile of human β -defensins 1,2 and proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) in patients with chronic kidney disease. *Kidney & Blood Pressure Research*. 37 (6), 602–610.
167. Ohashi, K., Yoshimoto, T., Kosaka, H. et al. 2014. Interferon γ and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy. *British Journal of Surgery*. 101 (4), 398–407.
168. Olerud, J. E., Chiu, D. S., Usui, M. L. et al. 1998. Protein gene product 9.5 is expressed by fibroblasts in human cutaneous wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 111 (4), 565–572.
169. O'Neil, D. A., Porter, E. M., Elewaut, D. et al. 1999. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *The Journal of Immunology*. 163 (12), 6718–6724.
170. Onishi, A., Akimoto, T., Urabe, M. et al. 2015. Attenuation of methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis: immunomodulation by interleukin-10. *Laboratory Investigation*. 95 (12), 1353–1362.
171. O'Reilly, S., Ciechomska, M., Cant, R. and van Laar, J. M. 2014. Interleukin-6 (IL-6) trans signaling drives a STAT3-dependent pathway that leads to hyperactive transforming growth factor- β (TGF- β) signaling promoting SMAD3 activation and fibrosis via Gremlin protein. *Journal of Biological Chemistry*. 289 (14), 9952–9960.
172. Ouaïssi, M. G. S., Gaujoux, S., Veyrie, N. et al. 2012. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *Journal of Visceral Surgery*. 149 (2), e104–114.
173. Ouyang, W., Oh, S. A., Ma, Q. et al. 2013. TGF- β cytokine signaling promotes CD8⁺ T cell development and low-affinity CD4⁺ T cell homeostasis by regulation of interleukin-7 receptor α expression. *Immunity*. 39 (2), 335–346.
174. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N. K. et al. 2011. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual Review of Immunology*. 29, 71–109.
175. Overall, C. M., Wrana, J. L. and Sodek, J. 1991. Transcriptional and post-transcriptional regulation of 72-kDa gelatinase/type IV collagenase by transforming growth factor-beta 1 in human fibroblasts. Comparisons with collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression. *Journal of Biological Chemistry*. 266 (21), 14064–14071.

176. Partyka, R., Gonciarz, M., Jałowiecki, P. et al. 2012. VEGF and metalloproteinase 2 (MMP 2) expression in gastric cancer tissue. *Medical Science Monitor*. 18 (4), 130–134.
177. Paul, E. W. and Zhu, J. 2010. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nature Reviews Immunology*. 10 (4), 225–235.
178. Pietras, E. M., Mirantes-Barbeito, C., Fong, S. et al. 2016. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal. *Nature Cell Biology*. 18 (6), 607–618.
179. Pilmane, M., Luts, A. and Sundler, F. 1995. Changes in neuroendocrine elements in bronchial mucosa in chronic lung disease in adults. *Thorax*. 50 (5), 551–554.
180. Pohlers, D., Brenmoehl, J., Löffler, I. et al. 2009. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1792 (8), 746–756.
181. Presta, M., Andrés, G., Leali, D. et al. 2009. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis. *European Cytokine Network*. 20 (2), 39–50.
182. Pu, D., Liu, J., Li, Z., et al. 2017. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), partly related to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and microvessel density, is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer. *Medical Science Monitor*. 23, 247–257.
183. Rajshankar, D., Downey, G. P. and McCulloch, C. A. 2012. IL-1 β enhances cell adhesion to degraded fibronectin. *The FASEB Journal*. 26 (11), 4429–4444.
184. Ravikanth, M., Soujanya, P., Manjunath, K. et al. 2011. Heterogeneity of fibroblasts. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 15 (2), 247–250.
185. Reynolds, J. J., Murphy, G., Sellers, A. and Cartwright, E. 1977. A new factor that may control collagen resorption. *Lancet*. 2 (8033), 333–335.
186. Rider, P., Carmi, Y., Voronov, E. and Apte, R. N. 2013. Interleukin-1 α . *Seminars in Immunology*. 25 (6), 430–438.
187. Riffenburgh, R. H. 2012. Chapter 11 - Tests on Ranked Data. In: *Statistics in Medicine (Third Edition)*. California: Elsevier Inc., 221–248.
188. Riffenburgh, R. H. 2012. Chapter 21 - Regression and Correlation. In: *Statistics in Medicine (Third Edition)*. California: Elsevier Inc, 443–472.
189. Risinger Jr., G. M., Updike, D. L., Bullen, E. C. et al. 2010. TGF- β suppresses the upregulation of MMP-2 by vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 298 (1), C191–C201.
190. Rout, U. K., Oommen, K. and Diamond, M. P. 2000. Altered expressions of VEGF mRNA splice variants during progression of uterine-peritoneal adhesions in the rat. *American Journal of Reproductive Immunology*. 43(5), 299–304.
191. Russo, R. C., Garcia, C. C., Teixeira, M. M. and Amaral, F. A. 2014. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*. 10 (5), 593–619.
192. Saba, A. A., Godziachvili, V., Mavani, A. K. and Silva, Y. J. 1998. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *The American Surgeon*. 64 (8), 734–736.

193. Saba, A. A., Kaidi, A. A., Godziachvili, V. et al. 1996. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. *The American Surgeon*. 62 (7), 569–572.
194. Saed, G. M., Kruger, M. and Diamond, M. P. 2004. Expression of transforming growth factor beta and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: effect of Tisseel. *Wound Repair and Regeneration*. 12 (5), 557–564.
195. Saed, G. M., Zhang, W. and Diamond, M. P. 2001. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertility and Sterility*. 75 (4), 763–768.
196. Saltzman, A. K., Olson, T. A., Mohanraj, D. et al. 1996. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 174 (5), 1502–1506.
197. Schanaider, A., Cotta-Pereira, R., Silva, P. C. et al. 2016. Exogenous pulmonary surfactant prevents the development of intra-abdominal adhesions in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 20 (4), 632–643.
198. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. 2011. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1813 (5), 878–888.
199. Schlorke, D., Thomas, L., Samsonov, S. A. et al. 2012. The influence of glycosaminoglycans on IL-8-mediated functions of neutrophils. *Carbohydrate Research*. 356, 196–203.
200. Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. 2016. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of Hepatology*. 64 (6), 1403–1415.
201. Schröder, J. M. and Harder, J. 1999. Human beta-defensin-2. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 31 (6), 645–651.
202. Shi, J. H., Guan, H., Shi, S. et al. 2013. Protection against TGF- β 1-induced fibrosis effects of IL-10 on dermal fibroblasts and its potential therapeutics for the reduction of skin scarring. *Archives of Dermatological Research*. 305 (4), 341–352.
203. Shi, J., Li, J., Guan, H. et al. 2014. Anti-fibrotic actions of interleukin-10 against hypertrophic scarring by activation of PI3K/AKT and STAT3 signaling pathways in scar-forming fibroblasts. *PLoS One*. 9 (5), e98228.
204. Shi, J., Wu, Z., Li, Z. and Ji, J. 2018. Roles of macrophage subtypes in bowel anastomotic healing and anastomotic leakage. *Journal of Immunology Research*. 2018 (6), 1–8.
205. Shindo, Y., Unsinger, J., Burnham, C. A. et al. 2015. Interleukin 7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock*. 43 (4), 334–343.
206. Shmarov, V. A., Malashchenko, V. V., Menailo, M. E. et al. 2016. Direct effects of interleukin-7 on the function of human T cells in vitro. *European Cytokine Network*. 27 (4), 102–107.
207. Silva-Filho, J. L., Caruso-Neves, C. and Pinheiro, A. A. S. 2014. IL-4: an important cytokine in determining the fate of T cells. *Biophysical Reviews*. 6 (1), 111–118.
208. Singh, P. K., Jia, H. P., Wiles, K. et al. 1998. Production of beta-defensins by human airway epithelia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95 (25), 14961–14966.

209. Soffers, J. H. M., Hikspoors, J. P. J. M., Mekonen, H. K. et al. 2015. The growth pattern of the human intestine and its mesentery. *BioMed Central Developmental Biology*. 15, 31.
210. Soto, E., Espinoza, J., Nien, J. K. et al. 2007. Human beta-defensin-2: a natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid participates in the host response to microbial invasion of the amniotic cavity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 20 (1), 15–22.
211. Specia, S., Giusti, I., Rieder, F. and Latella, G. 2012. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 18 (28), 3635–3661.
212. Stefanini, M., De Martino, C. and Zamboni, L. 1967. Fixation of ejaculated spermatozoa for electron microscopy. *Nature*. 216 (5111), 173–174.
213. Stetler-Stevenson, W. G., Kruttsch, H. C. and Liotta, L. A. 1989. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. *Journal of Biological Chemistry*. 264 (29), 17374–17378.
214. Sulaiman, H., Gabella, G., Davis, Ch. et al. 2001. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Annals of Surgery*. 234 (2), 256–261.
215. Sulpice, E., Ding, S., Muscatelli-Groux, B. et al. 2009. Cross-talk between the VEGF-A and HGF signalling pathways in endothelial cells. *Biology of the Cell*. 101 (9), 525–539.
216. Sun, C., Hu, X. and Huang, L. 2012. Intestinal obstruction due to congenital bands from vitelline remnants. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 31 (12), 2035–2038.
217. Sun, H. J., Cai, W. W., Gong, L. L. et al. 2017. FGF-2-mediated FGFR1 signaling in human microvascular endothelial cells is activated by vaccharin to promote angiogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 95, 144–152.
218. Sun, J. 2010. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells. *Journal of Signal Transduction*. 2010, 985132.
219. Sun, L., Louie, M. C., Vannella, K. M. et al. 2011. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 300 (3), 341–353.
220. Sziksz, E., Pap, D., Lippai, R. et al. 2015. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators of Inflammation*. 2015, 764641.
221. Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. 2014. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 6 (10), a016295.
222. Tang, E., Khan, I., Andreana, S. and Arany, P. R. 2017. Laser-activated transforming growth factor- β 1 induces human β -defensin 2: implications for laser therapies for periodontitis and peri-implantitis. *Journal of Periodontal Research*. 52 (3), 360–367.
223. Taraboletti, G., D'Ascenzo, S., Borsotti, P. et al. 2002. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells. *The American Journal of Pathology*. 160 (2), 673–680.
224. Tewary, P., de la Rosa, G., Sharma, N. et al. 2013. β -Defensin 2 and 3 promote the uptake of self or CpG DNA, enhance IFN- α production by human plasmacytoid dendritic cells, and promote inflammation. *The Journal of Immunology*. 191 (2), 865–874.
225. Thang, P. H., Ruffin, N., Brodin, D. et al. 2010. The role of IL-1 β in reduced IL-7 production by stromal and epithelial cells: a model for impaired T-cell numbers in the gut during HIV-1 infection. *Journal of Internal Medicine*. 268 (2), 181–193.

226. Thompson, R. J., Doran, J. F., Jackson, P. et al. 1983. PGP 9.5 - a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Research*. 278 (1-2), 224–228.
227. Tiriveedhi, V., Banan, B., Deepti, S. et al. 2014. Role of defensins in the pathogenesis of chronic lung allograft rejection. *Human Immunology*. 75 (4), 370–377.
228. Topley, N., Jörres, A., Luttmann, W. et al. 1993. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney International*. 43 (1), 226–233.
229. Torres, K., Pietrzyk, Ł., Plewa, Z. et al. 2017. TGF- β and inflammatory blood markers in prediction of intraperitoneal adhesions. *Advances in Medical Sciences*. 63 (2), 220–223.
230. Tosato, G. and Jones, K. D. 1990. Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood*. 75 (6), 1305–1310.
231. Trivedi, A., Zhang, H., Ekeledo, A. et al. 2016. Deficiency in matrix metalloproteinase-2 results in long-term vascular instability and regression in the injured mouse spinal cord. *Experimental Neurology*. 284 (Pt A), 50–62.
232. Turk, J. L. and Narayanan, R. B. 1982. The origin, morphology, and function of epithelioid cells. *Immunobiology*. 161 (3-4), 274–282.
233. Turner, K., Genta, R. M., Lujan, G. et al. 2014. Significance of the epithelioid granuloma in biopsies of Chron's colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 20 (12), 2271–2275.
234. Ucar, E., Borazan, A., Semerci, E. et al. 2010. The effects of interferon alpha2b on chemically-induced peritoneal fibrosis and on peritoneal tissue MMP-2 and TIMP-2 levels in rats. *Journal of International Medical Research*. 38 (1), 187–194.
235. Unger, B. L. and McGee, D. W. 2011. Hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor enhance IL-1-induced IL-8 secretion through different mechanisms in Caco-2 epithelial cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*. 47 (2), 173–181.
236. Unsinger, J., McGlynn, M., Kasten, M. R. et al. 2010. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *The Journal of Immunology*. 184 (7), 3768–3779.
237. Vallée, A., Lecarpentier, Y., Guillevin, R. and Vallée, J. N. 2017. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis. *Oncotarget*. 8 (52), 90579–90604.
238. Van Oers, M. H., Van der Heyden, A. A. and Aarden, L. A. 1988. Interleukin 6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clinical & Experimental Immunology*. 71 (2), 314–319.
239. Verrecchia, F. and Mauviel, A. 2007. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 13 (22), 3056–3062.
240. Veschini, L., Crippa, L., Dondossola, E. et al. 2011. The vasostatin-1 fragment of chromogranin A preserves a quiescent phenotype in hypoxia-driven endothelial cells and regulates tumor neovascularization. *The FASEB Journal*. 25 (11), 3906–3914.
241. Wang, H. W. and Joyce, J. A. 2010. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4: priming for protumoral functions. *Cell Cycle*. 9 (24), 4824–4835.
242. Wang, J. 2018. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell and Tissue Research*. 371 (3), 531–539.

243. Wang, P., Shu, B., Xu, Y. et al. 2017. Basic fibroblast growth factor reduces scar by inhibiting the differentiation of epidermal stem cells to myofibroblasts via the Notch1/Jagged1 pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 8 (1), 114.
244. Wang, S., Gao, X., Shen, G. et al. 2016. Interleukin-10 deficiency impairs regulatory T cell-derived neurophilin-1 functions and promotes Th1 and Th17 immunity. *Scientific Reports*. 6, 24249.
245. Wanke, D., Mauch-Mücke, K., Holler, E. and Hehlhans, T. 2016. Human beta-defensin-2 and -3 enhance pro-inflammatory cytokine expression induced by TLR ligands via ATP-release in a P2X7R dependent manner. *Immunobiology*. 221 (11), 1259–1265.
246. Ward, B. C. Ward, B. C., Kavalukas, S., Brugnano, J. et al. 2011. Peptide inhibitors of MK2 show promise for inhibition of abdominal adhesions. *Journal of Surgical Research*. 169 (1), e27–e36.
247. Watanabe, M., Hasegawa, S., Ohshima, N. et al. 2002. Differential regulation of MMP-2, TIMP-2 and IL-6 in valve replacement versus CABG patients. *Perfusion*. 17 (6), 435–439.
248. Wei, G., Chen, X., Wang, G. et al. 2016. Effect of resveratrol on the prevention of intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *Cell Physiology and Biochemistry*. 39 (1), 33–46.
249. Weibel, M. A. and Majno, G. 1973. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *The American Journal of Surgery*. 126 (3), 345–353.
250. Weitzmann, M. N., Cenci, S., Rifas, L. et al. 2000. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood*. 96 (5), 1873–1878.
251. Wettasinghe, M., Pussepitiya, K., Samarasinche, B. and Wickramasinghe, N. 2016. Congenital vitelline band causing intestinal obstruction in an adult with a double inferior vena cava. *Case Reports in Radiology*. 2016, 4015408.
252. Wilson, C. L., Murphy, L. B., Leslie, J. et al. 2015. Ubiquitin C-terminal hydrolase 1: A novel functional marker for liver myofibroblasts and a therapeutic target in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 63 (6), 1421–1428.
253. Woodbury, M. E. and Ikezu, T. 2014. Fibroblast growth factor-2 signaling in neurogenesis and neurodegeneration. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 9 (2), 92–101.
254. Wu, W. K., Llewellyn, O. P., Bates, D. O. et al. 2010. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiology*. 215 (9-10), 796–803.
255. Wynn, T. A. and Barron, L. 2010. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Seminars in Liver Disease*. 30 (3), 245–257.
256. Xiong, M., Elson, G., Legarda, D. and Leibovich, S. J. 1998. Production of vascular endothelial growth factor by murine macrophages: regulation by hypoxia, lactate, and the inducible nitric oxide synthase pathway. *The American Journal of Pathology*. 153 (2), 587–598.
257. Yan, D., Chen, D., Cool, S. M. et al. 2011. Fibroblast growth factor receptor 1 is principally responsible for fibroblast growth factor 2-induced catabolic activities in human articular chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*. 13 (4), R130.
258. Yang, K. H., Lee, T. B., Lee, S. H. et al. 2016. Congenital adhesion band causing small bowel obstruction: What's the difference in various age groups, pediatric and adult patients? *BioMed Central Surgery*. 16, 79.

259. Zarrinkalam, K. H., Leavesley, D. I., Stanley, J. M. et al. 2001. Expression of defensin antimicrobial peptides in the peritoneal cavity of patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 21 (5), 501–508.
260. Zhang, G., Hiraiwa, H., Yasue, H. et al. 1999. Cloning and characterization of the gene for a new epithelial beta-defensin. Genomic structure, chromosomal localization, and evidence for its constitutive expression. *Journal of Biological Chemistry*. 274 (34), 24031–24037.
261. Zhang, H., Song, Y., Li, Z. et al. 2016. Evaluation of breviscapine on prevention of experimentally induced abdominal adhesions in rats. *The American Journal of Surgery*. 211 (6), 1143–1152.
262. Zhang, S., Yang, C., Chen, M. et al. 2009. Histologic study of adhesions in the upper joint compartment of the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 67 (6), 1184–1190.
263. Zheng, H., Takahashi, H., Murai, Y. et al. 2006. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Research*. 26 (5A), 3579–3583.
264. Zheng, W., Zhang, L., Shi, M. et al. 2005. Expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hepatic stellate cells during rat hepatic fibrosis and its intervention by IL-10. *World Journal of Gastroenterology*. 11 (12), 1753–1758.
265. Zimmermann, H. W., Seidler, S., Gassler, N. et al. 2011. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*. 6 (6), e21381.
266. Zittermann, S. and Issekutz, A. C. 2006. Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2) potentiates leukocyte recruitment to inflammation by enhancing endothelial adhesion molecule expression. *The American Journal of Pathology*. 168 (3), 835–846.

PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (6)

1. **Augule A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2015. Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) and Chromogranin A (CgA) Appearance in Congenital Intra-abdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 10 (11): 1-9.
2. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2018. Interleukin-1, 4, 6, 7, 8, 10 (IL-1, 4, 6, 7, 8, 10) Appearance in Congenital Intra-abdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 26(9): 664-669.
3. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2018. Iekaisuma procesu regulējošo citokīnu sastopamība intraabdominālu saaugumu audos bērniem līdz gada vecumam. *RSU Zinātniskie raksti 2017*. 154-165.
4. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2018. Tumour Necrosis Factor alpha (TNF α), Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) Appearance in Congenital Intra-Abdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *Archives of Medical Science*. Pieņemts publicēšanai 19.03.2018.
5. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2018. The Distribution of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Human Beta-Defensin-2 (HBD-2) and Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Intra-Abdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *The World Scientific Journal*. Article ID 5953095, 7 pages.
6. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. 2019. The Morphopathogenetic Aspects of Intraabdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *Medicina (Kaunas)*. 55(9): 556.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās konferencēs (8)

1. **Augule A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. "Basic fibroblast growth factor (bFGF) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) appearance in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age", Rīga Stradiņš University Student international conference "Health and Social Sciences" tēzes, Rīga 2015. Tēžu grāmata 309.-310. lpp. (Mutisks ziņojums, 2.vieta).

2. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “A correlative comparison of the epidemiologic profile and the morphologic finding in children with congenital intra-abdominal adhesions”, The 8th Baltic morphology scientific conference: Interdisciplinary nature of contemporary morphology tēzes, Viļņa 2015. Tēžu grāmata 46. lpp. (Mutisks ziņojums).
3. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Interleukin-1, 4, 6, 7, 8, 10 (IL-1, 4, 6, 7, 8, 10) appearance in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age”, European Paediatric Surgeon’s Association 17th European Congress tēzes, Milāna 2016. Tēžu grāmata 154. lpp. (Stenda referāts).
4. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “The occurrence of inflammation regulating cytokines in congenital intraabdominal adhesions in children under 1 year of age”, European Paediatric Surgeon’s Association 18th European Congress tēzes, Limassol (Kipra) 2017. Tēžu grāmata 205. lpp. (Stenda referāts).
5. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “The occurrence of fibrosis modulating factors, transforming growth factor beta and chromogranin A in intraabdominal adhesions in infants”, IX Baltic Morphology tēzes, Tartu 2017. Tēžu grāmata 54. lpp. (Mutisks ziņojums).
6. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Tumour necrosis factor α (TNF α), protein gene product 9.5 (PGP 9.5) and extracellular matrix remodeling factor appearance in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age”, World Summit on Pediatrics 4th Edition tēzes, Madride 2018. Tēžu grāmata 95. lpp. (Stenda referāts).
7. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Vascular endothelial growth factor (VEGF), human beta-defensin-2 (HBD-2) and hepatocyte growth factor (HGF) appearance in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age”, XXVI International Symposium on Morphological Sciences tēzes, Prāga 2018. Tēžu grāmata 32. lpp. (Stenda referāts).
8. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “The significance of growth factors, degenerating enzymes, inflammatory and antimicrobial factors in the morphopathogenesis of intraabdominal adhesions in infants”, Rīga Stradiņš University International Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge For Use in Practice” tēzes, Rīga 2019. Tēžu grāmata 563. lpp. (Mutisks ziņojums).

Tēzes un prezentācijas vietēja mēroga konferencēs Latvijā (5)

1. **Augule A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Bāziskā fibroblastu augšanas faktora (bFGF), fibroblastu augšanas faktora receptora 1 (FGFR1), transformējošā augšanas faktora beta (TGF- β) un hromogranīna A (CgA) ekspresija iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumos bērniem līdz gada vecumam”, Rīgas Stradiņa universitātes XX studentu morfoloģisko zinātņu konference, 2015. Tēžu grāmata 9.-10. lpp. (Mutisks ziņojums, 1.vieta).
2. Volrāts O., **Augule A.**, Pilmane M., Ābola Z. “Transforming growth factor beta (TGF- β), basic fibroblast growth factor (bFGF) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) appearance in congenital intra-abdominal adhesions in children under one year of age”, Rīgas Stradiņa universitātes 2015. gada Zinātniskā konference. Tēžu grāmata 236. lpp. (Stenda referāts).
3. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Interleikīnu 1, 6, 7, 10 sastopamība un relatīvais sadalījums iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumos bērniem līdz gada vecumam”, Rīgas Stradiņa universitātes 2016. gada Zinātniskā konference. Tēžu grāmata 153. lpp. (Mutisks ziņojums).
4. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Iekaisuma procesu regulējošo citokīnu sastopamība intraabdominālu saaugumu audos bērniem līdz gada vecumam”, Rīgas Stradiņa universitātes 2017. gada Zinātniskā konference. Tēžu grāmata 182. lpp. (Stenda referāts).
5. **Junga A.**, Pilmane M., Ābola Z., Volrāts O. “Iekaisuma procesu regulējošo citokīnu, fibrozi modulējošo faktoru, transformējošā augšanas faktora β un hromogranīna A sastopamība intraabdominālu saaugumu audos bērniem līdz gada vecumam”, Rīgas Stradiņa universitātes 2018. gada Zinātniskā konference. Tēžu grāmata 146. lpp. (Mutisks ziņojums).

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt vislielāko pateicību manai darba vadītājai *Dr. habil. med.* profesorei Mārai Pilmanei par ieguldīto darbu, sniegto atbalstu un vērtīgajiem padomiem promocijas darba tapšanas gaitā.

Ļoti pateicos otrai darba vadītājai *Dr. med.* asociētai profesorei Zanei Ābolai par atsaucību, noderīgajiem padomiem un palīdzību pētījuma materiāla savākšanas procesā.

Liels paldies manam zinātniskā darba konsultantam *Dr. med.* Olafam Volrātam par atbalstu darba tapšanā un palīdzību pētījuma materiāla savākšanas procesā.

Pateicos par atbalstu visam Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta kolektīvam. Īpašs paldies Morfoloģijas laboratorijas laborantei Natālijai Morozai par palīdzību preparātu sagatavošanā.

Sirsnīgs paldies manai draudzenei un kolēģei *Dr. Annai Valainei* par morālu un tehnisku atbalstu darba tapšanā.

Vislielākais paldies manai ģimenei, īpaši manai mammai un vīram, par atbalstu, izturību, sapratni un rūpēm.

PIELIKUMI

Mikrofotogrāfijas

**3.1. attēls. 92 dienas veca bērna kontroles vēderplēves audu griezumā ar neizmainītas formas mezotēliju un praktiski neizmainītiem submezotēlija irdenajiem nenoformētajiem saistaudiem.
Hematoksilīns un eozīns, X 250**

**3.2. attēls. Neliela asinsvadu skleroze 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā.
Hematoksilīns un eozīns, X 200**

**3.3. attēls. Neoangiogēnēze 76 dienas veca pacienta audos kontroles grupā.
Hematoksilīns un eozīns, X 250**

**3.4. attēls. Saaugumu audu griezumā ar izmainītas apaļas formas mezoteliocītiem
151 dienu vecam pacientam. Hematoksilīns un eozīns, X 250**

3.5. attēls. Izmainītas apaļas formas fibroblasti (bultiņas) 14 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 400

3.6. attēls. Haotiski novietoti, blīvi saistaudu šķiedru kūlīši 100 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 200

3.7. attēls. Haotiski novietoti, blīvi saistaudu šķiedru kūļi un kolagēno šķiedru sakopojumi bez fibroblastiem 100 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 250

3.8. attēls. Perivaskulārs iekaisums 129 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 250

3.9. attēls. Epitelioidās šūnas 56 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 200

3.10. attēls. Neoangiogēnēze 100 dienas veca pacienta saaugumos. Hematoksilīns un eozīns, X 200

3.11. attēls. Maz līdz vidēji daudz *TGFβ* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *TGFβ* IMH, X 400

3.12. attēls. Daudz *TGFβ* pozitīvo fibroblastu, makrofāgu un saistaudu šķiedru 39 dienas veka pacienta saaugumos. *TGFβ* IMH, X 400

3.13. attēls. Maz *HGF* pozitīvo mezoteliocītu (bultiņas) 56 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *HGF IMH*, X 250

3.14. attēls. Submezotēlijā izvietoti vidēji daudz *HGF* pozitīvi fibroblasti 71 dienu veca pacienta saaugumos. *HGF IMH*, X 250

3.15. attēls. Vidēji daudz *HGF* pozitīvi makrofāgi un daudz epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. *HGF IMH*, X 250

3.16. attēls. Daudz *FGF-2* pozitīvo fibroblastu 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *FGF-2 IMH*, X 400

3.17. attēls. Vidēji daudz *FGF-2* pozitīvu fibroblastu un makrofāgu četras dienas veca pacienta saaugumos. *FGF-2 IMH*, X 400

3.18. attēls. Maz *FGFR1* pozitīvu fibroblastu 56 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *FGFR1 IMH*, X 400

3.19. attēls. Daudz *FGFR1* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu divas dienas veca pacienta saaugumos. *FGFR1 IMH*, X 400

3.20. attēls. Vidēji daudz *VEGF* pozitīvo endoteliocītu un fibroblastu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *VEGF IMH*, X 250

3.21. attēls. Vidēji daudz *VEGF* pozitīvo makrofāgu un fibroblastu 48 dienas vēcā pacienta saaugumos. *VEGF IMH*, X 250

3.22. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *PGP 9.5* pozitīvo fibroblastu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *PGP 9.5 IMH*, X 250

3.23. attēls. Vidēji daudz *PGP 9.5* pozitīvo nervu šķiedru un izmainītas formas fibroblastu divas dienas veca pacienta saaugumos. *PGP 9.5 IMH*, X 250

3.24. attēls. Maz līdz vidēji daudz *CgA* pozitīvo fibroblastu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *CgA IMH*, X 250

3.25. attēls. Vidēji daudz CgA pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. CgA IMH, X 400

3.26. attēls. Vidēji daudz CgA pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 14 dienas veca pacienta saaugumos. CgA IMH, X 250

3.27. attēls. Vidēji daudz *IL-1α* pozitīvo mezoteliocītu un fibroblastu 53 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-1α* IMH, X 250

3.28. attēls. Maz *IL-1α* pozitīvo makrofāgu 14 dienas veca pacienta saaugumos. *IL-1α* IMH, X 250

3.29. attēls. Daudz *IL-4* pozitīvo mezoteliocītu un vidēji daudz fibroblastu 92 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-4 IMH*, X 250

3.30. attēls. Maz līdz vidēji daudz vāji iekrāsotu *IL-4* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 30 dienas veca pacienta saaugumos. *IL-4 IMH*, X 400

3.31. attēls. Daudz *IL-4* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veka pacienta saaugumos. *IL-4* IMH, X 250

3.32. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *IL-6* pozitīvo mezoteliocītu 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-6* IMH, X 400

3.33. attēls. Daudz *IL-6* pozitīvo makrofāgu un vidēji daudz fibroblastu 14 dienas veca pacienta saaugumos. *IL-6 IMH*, X 400

3.34. attēls. Daudz *IL-6* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. *IL-6 IMH*, X 250

3.35. attēls. Daudz *IL-7* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-7 IMH*, X 250

3.36. attēls. Daudz *IL-7* pozitīvo mezoteliocītu, endoteliocītu un fibroblastu 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-7 IMH*, X 250

3.37. attēls. Vidēji daudz *IL-7* pozitīvo endoteliocītu, vāji iekrāsotu fibroblastu un makrofāgu 19 dienas veca pacienta saaugumos. *IL-7* IMH, X 250

3.38. attēls. Daudz *IL-7* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. *IL-7* IMH, X 250

3.39. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *IL-8* pozitīvo mezoteliocītu un fibroblastu 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-8 IMH*, X 250

3.40. attēls. Vidēji daudz vāji iekrāsotu *IL-8* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 56 dienas veca pacienta saaugumos. *IL-8 IMH*, X 250

3.41. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *IL-10* pozitīvo mezoteliocītu un fibroblastu 145 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-10* IMH, X 250

3.42. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *IL-10* pozitīvo makrofāgu un fibroblastu 46 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *IL-10* IMH, X 400

3.43. attēls. Daudz *IL-10* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. *IL-10 IMH*, X 400

3.44. attēls. Vidēji daudz *IL-10* pozitīvu fibroblastu un makrofāgu nepilnu dienu veca pacienta saaugumos. *IL-10 IMH*, X 400

3.45. attēls. Vidēji daudz *TNFα* pozitīvo fibroblastu un endoteliocītu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *TNFα* IMH, X 250

3.46. attēls. Vidēji daudz *TNFα* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 56 dienas veca pacienta saaugumos. *TNFα* IMH, X 250

3.47. attēls. Daudz *TNFα* pozitīvo makrofāgu, epitelioido šūnu un fibroblastu divas dienas veca pacienta saaugumos. *TNFα* IMH, X 250

3.48. attēls. Daudz *HBD-2* pozitīvo fibroblastu, makrofāgu un endoteliocītu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *HBD-2* IMH, X 250

3.49. attēls. Vidēji daudz *HBD-2* pozitīvo fibroblastu, makrofāgu un mezoteliocītu 151 dienu vеча pacienta saaugumos. *HBD-2* IMH, X 250

3.50. attēls. Vidēji daudz līdz daudz *HBD-2* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas vеча pacienta saaugumos. *HBD-2* IMH, X 250

3.51. attēls. Vidēji daudz *MMP-2* pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 73 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *MMP-2* *IMH*, X 250

3.52. attēls. Daudz *MMP-2* pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu divas dienas veca pacienta saaugumos. *MMP-2* *IMH*, X 250

3.53. attēls. Daudz *TIMP-2* pozitīvo mezoteliocītu un vidēji daudz vāji krāsotu fibroblastu 60 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *TIMP-2* IMH, X 250

3.54. attēls. Vidēji daudz *TIMP-2* pozitīvo fibroblastu un endoteliocītu 76 dienas vecam pacientam kontroles grupā. *TIMP-2* IMH, X 250

3.55. attēls. **Vidēji daudz *TIMP-2* pozitīvo fibroblastu, makrofāgu un endoteliocītu 56 dienas veca pacienta saaugumos. *TIMP-2* IMH, X 250**

3.56. attēls. **Vidēji daudz *TIMP-2* pozitīvo fibroblastu 41 dienu veca pacienta saaugumos. *TIMP-2* IMH, X 400**

RSU Ētikas komitejas lēmums

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.7409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
5. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs

Pieteikuma iesniedzējs: Prof. Māra Pilmane
Anatomijas un antropoloģijas institūts

Pētījuma nosaukums: Saaugumu slimības veidošanās un norises kompleksie morfoloģiskie aspekti ontogēnēzē.

Iesniegšanas datums: 12.03.2007.

Izskatītie dokumenti :

- (X) Pētījuma protokols:
- (X) Pētījuma populācija: pieaugušie un bērna vecuma pacienti ar saauguma slimību.
- (X) Informācija par pētījumu
- (X) Piekrišana dalībai pētījumā

Citi dokumenti:

- 1. SIA Bulduru slimnīca valdes priekšsēdētāja piekrišana
- 2. Valsts SIA Bērnu KUS valdes priekšsēdētāja piekrišana
- 3. RSU rektora profesora Jāņa Vētras piekrišana
- 4. P.Stradiņa KUS direktora piekrišana

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Vārds, uzvārds: Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.
priekšsēdētājs

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 10.05.2007.