

УДК 616.84+612.07.1:611-018.74

*Т.Й.Бойко, М.В.Стойкевич, О.В.Сорочан, Т.М.Толстикова,  
Н.М.Мосалова, С.Ю.Єгорова*

## РОЛЬ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШЕЧНИКУ

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», м. Дніпропетровськ

**Резюме.** У статті представлено результати дослідження цитокінового статусу у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) залежно від функціонального стану судинного ендотелію. Встановлено, що перебіг ХЗЗК супроводжувався підвищеним синтезом цитокінів, які володіють як прозапальною, так

і протизапальною дією. Формування дисфункції судинного ендотелію у хворих на ХЗЗК сполучено з порушенням цитокінового балансу.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, захворювання кишечника, цитокіни.

**Вступ.** Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) залишаються однією з найбільш вагомих проблем гастроентерології і становлять близько 10,0 % всієї хронічної патології органів травлення. Невпинний інтерес науковців до цієї патології пов'язаний зі зростанням ХЗЗК в усьому світі, збільшенням кількості тяжких, резистентних до терапії форм захворювань, з розвитком позакишкових проявів і ускладнень, що призводить до значного зниження якості життя та інвалідації пацієнтів [1, 6].

Основними механізмами в патогенезі ХЗЗК вважаються порушення з боку імунної системи, дисбаланс цитокінової регуляції, виснаження системи антиоксидантного захисту (АОЗ), дисбіоз кишечника, на фоні чого розвивається хронічна інтоксикація з метаболічними порушеннями [1, 5, 8].

В останні роки велика увага дослідників надається вивченню стану судинного ендотелію при різних захворюваннях людини. Судинний ендотелій є високоспецифічним метаболічно активним моношаром клітин, які вистилають усі судини організму. Ендотеліальні клітини специфічно реагують на різні молекулярні сигнали, які генеруються як локально, так і на відстані, виконують різноманітні функції, у тому числі селективні, транспортні, бар'єрні, беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі цитокінів, ангіогенезі, регулюють процеси згортання та агрегації тромбоцитів, судинний тонус та імунозапальні реакції, адгезію лейкоцитів, модулюють окиснення ліпідів. Клітини ендотелію залучені в усі фази гострого і хронічного запалення, такі, як початкова вазодилатація, збільшення судинної проникності, прилипання, трансміграція і активація лейкоцитів, ангіогенез і фіброплазія. Активація та/або ушкодження ендотеліальних клітин має фундаментальне значення у розвитку широкого спектра патологічних процесів [3].

Однією з основних функцій ендотелію є імунна, яка вміщує секрецію про- та протизапальних цитокінів, молекул міжклітинної адгезії, компонентів комплементу та ін. Встановлено, що системні та локальні медіатори запалення, які продукуються ендотелієм, відіграють значну роль у

формуванні ендотеліальної дисфункції (ДЕ) за різної патології.

**Мета роботи.** Вивчити стан судинного ендотелію при ХЗЗК та його зв'язок з імунозапальною ланкою патогенезу.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконувалися на базі відділення захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології АМНУ» за дозволом локальної комісії з питань біомедичної етики. Під спостереженням знаходилося 96 хворих на ХЗЗК віком від 18 до 70 років, у середньому (44,0±1,4). Залежно від нозології всі пацієнти розподілені на 3 групи. I групу склали 40 пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК), II – 25 пацієнтів із хворобою Крона (ХК), та III – 31 пацієнт із хронічним колітом (ХрК). Групу виключення склали пацієнти з відомою супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, гіпертонічна хвороба) та поєднаними захворюваннями ШКТ, які могли б вплинути на результати дослідження.

Функціональний стан судинного ендотелію оцінювався методом визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією за допомогою ультразвукового апарату PHILIPS HDI 5000 SONOS CT із лінійним датчиком 7,5 мГц. Збільшення діаметра плечової артерії більше, ніж на 20 % свідчило про нормальну функцію судинного ендотелію (НФЕ), від 10 до 20 % – про зниження функції ендотелію (ЗФЕ), нижче за 10 % – про дисфункцію ендотелію (ДЕ) [2].

Для характеристики імунозапальної ланки патогенезу ХЗЗК визначали вміст цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а) у сироватці крові методом кількісного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» [4]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичної програми SPSS 9.0 for Windows.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При вивченні ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією виявлено, що у 78 (81,25 %) обстежених пацієнтів спостерігалось порушення функції судинного ендотелію. У структурі порушень бу-

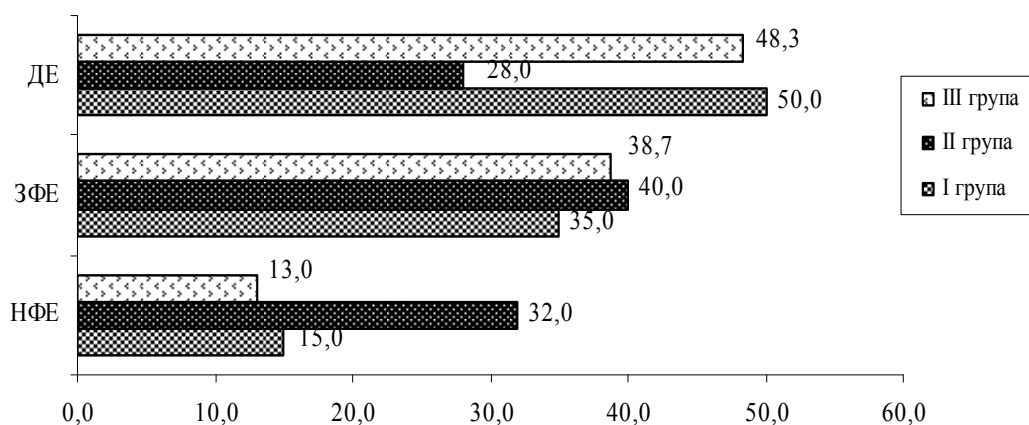


Рис. 1. Стан судинного ендотелію залежно від нозологічної форми

Таблиця 1

**Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на хронічні запальні захворювання кишечника, (M±m)**

Показник	Вміст цитокінів, пг/мл			
	НВК (n=40)	ХК (n=25)	ХрК (n=31)	Контроль (n=15)
ІЛ-4	43,7±7,1•	35,0±1,4•	35,7±1,4•	18,5±1,7
ІЛ-6	40,3±3,4•	14,7±1,2*~	21,6±5,4*~	9,7±2,2
ІЛ-8	118,1±9,6•	65,3±7,8•~	38,2±5,4*~'	26,0±2,6
ФНП-α	79,3±10,5•	76,6±6,2•	66,4±8,1•	2,2±0,8

Примітка. 1. \* – p<0,05 порівняно з контролем; 2. • – p<0,01 порівняно з контролем; 3. ~ – p<0,05 порівняно з групою НВК; 4. ' – p<0,05 порівняно з групою ХК

Таблиця 2

**Рівень цитокінів в обстежених пацієнтів залежно від функціонального стану ендотелію, (M±m)**

Показник	Вміст цитокінів, пг/мл			
	ДЕ (n=43)	ЗФЕ (n=35)	НФЕ (n=18)	Контроль (n=15)
ІЛ-4	41,7±2,6•	38,1±2,1•	32,3±1,5•~	18,5±1,7
ІЛ-6	33,1±4,4•	68,6±7,2•~	12,8±1,6	9,7±2,2
ІЛ-8	78,8±8,6•	142,3±10,5•~	42,9±6,7*	26,0±2,6
ФНП-α	157,5±16,4•	76,1±8,7•~	63,6±14,5•~	2,2±0,8

Примітка. 1. \* – p<0,05 порівняно з контролем; 2. • – p<0,01 порівняно з контролем; 3. ~ – p<0,05 порівняно з групою ДЕ

ло 35 (36,5 %) пацієнтів із ЗФЕ та 43 (44,8 %) – із ДЕ. НФЕ зафіксована у 18 (18,7 %) осіб.

Оскільки НВК, ХК та ХрК мають відмінності за локалізацією, розповсюдженістю патологічного процесу, глибиною ураження кишкової стінки, проведено аналіз стану судинного ендотелію залежно від нозології. Зміни функції судинного ендотелію виявлено у 87,1 % хворих на НВК, у 68,0 % – на ХК та у 85,0 % хворих на ХрК, переважно за рахунок ДЕ (рис. 1).

Однією з провідних патогенетичних ланок при ХЗК є порушення в системі цитокінової регуляції, дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів. Ці біологічно активні сполуки не тільки впливають на імунні реакції, а й втручаються в метаболічні процеси [4, 7].

Середні показники рівня цитокінів по групах представлені в таблиці 1.

Встановлено суттєве достовірне підвищення рівня ФНП-α у сироватці крові у всіх групах пацієнтів.

ентів, найбільш вагомими відхиленнями спостерігали у хворих на НВК. Біологічні ефекти ФНП- $\alpha$  можуть бути захисними або ушкоджувальними залежно від взаємодії з іншими медіаторами, клітинного оточення, тривалості взаємодії з клітинами.

Відомо, що ФНП- $\alpha$  є потужним індуктором синтезу ІЛ-8, рівень якого був підвищеним у 4,5 раза в групі хворих на НВК ( $p < 0,01$ ), у 2,5 раза - у групі ХК ( $p < 0,01$ ), в 1,5 раза - у групі з ХрК ( $p > 0,05$ ). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-8 та тяжкістю перебігу захворювання у групі хворих на НВК ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ) та ХК ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Відомо, що ІЛ-8 відіграє імунорегуляторну роль у патогенезі запального процесу, сприяє хемотаксису нейтрофілів у зону запалення, активує нейтрофіли, може призводити до пошкодження тканин.

Рівень ІЛ-6 достовірно підвищений порівняно з контролем у групі хворих на НВК у 4,2 раза, у групі ХК - в 1,5 раза, у групі ХрК - у 2,2 раза. Рівень ІЛ-6 у групі НВК достовірно підвищений порівняно з групами з ХК та ХрК. В усіх групах хворих рівень ІЛ-6 корелював з рівнем ФНП- $\alpha$  (при НВК -  $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ; при ХК -  $r = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ; при ХрК -  $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ).

Рівень ІЛ-4 достовірно підвищений порівняно з контролем у 2,4 раза в групі хворих на НВК, в 1,9 раза - у групах з ХК і ХрК, але значного росту рівня ІЛ-4, здатного обмежити запальний процес, не спостерігалось.

Дослідження цитокинового статусу залежно від функціонального стану ендотелію показало, що достовірно підвищення рівнів ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$  збігалось з погіршенням функціонального стану судинного ендотелію (табл. 2). Найбільш вагомими відхиленнями від норми притаманні ФНП- $\alpha$ .

Так, у хворих на ХЗЗК з НФЕ спостерігали достовірно підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у 28,9 раза, ІЛ-8 - в 1,7 раза та компенсаторне підвищення ІЛ-4 - в 1,8 раза, а в групі осіб із ЗФЕ виявлено достовірно підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у 34,6 раза, ІЛ-8 - у 5,5 раза, ІЛ-6 - у 7 разів, ІЛ-4 - у 2 рази.

У хворих на ХЗЗК із ДЕ спостерігали достовірно підвищення рівня ІЛ-4 у 2,3 раза, ІЛ-8 - у 3 рази, ІЛ-6 - у 3,4 раза. Рівень ФНП- $\alpha$  був підвищеним більш, ніж у 70 разів порівняно з контролем, та достовірно підвищеним порівняно з групою з НФЕ (у 2,5 раза) та з групою зі ЗФЕ (у 2 рази).

Встановлено негативні кореляційні зв'язки між показниками ендотелій-залежної вазодилатації та рівнем ФНП- $\alpha$  ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ). Дані кореляційні зв'язки підтверджують, що прозапальні цитокини ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 є маркерами, що характеризують судинне запалення.

Отримані результати підтверджують думку про те, що ендотелій слизової оболонки кишечника є одним із головних плацдармів розгортання імунзапальних реакцій у патогенезі ХЗЗК. Ендотеліальні клітини слизової оболонки кишечника,

діючи як зона контролю накопичення лейкоцитів, регулюють імунний гомеостаз та беруть участь у системній запальній реакції.

### Висновок

Таким чином, перебіг хронічних запальних захворювань кишечника супроводжувався підвищеним синтезом цитокинів, які володіють як прозапальною, так і протизапальною дією. Збільшення синтезу цитокинів можна розглядати як показник інтенсивності запалення, залучення до патологічного процесу імунної системи та її розбалансованості. Формування дисфункції ендотелію у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника сполучено з порушенням цитокинового балансу.

**Перспективи подальших досліджень.** Поглиблення знань щодо патогенетичних механізмів хронічних захворювань кишечника, вивчення ролі ендотелій-залежних реакцій сприятиме розробці диференційованого підходу до корекції виявлених змін, що дозволить оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

### Література

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г.Адлер; [пер. с нем. А.А.Шептулина]. - М.: ГЭОТАРД-МЕД, 2001. - 528 с.
2. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / П.А.Лебедев, Л.И.Калакутский, С.П.Власова [и др.]. - Самарский государственный аэрокосмический университет: Самара. - 2004. - 18 с.
3. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А.Н.Корж // Междунар. мед. ж. - 2003. - № 1. - С. 130-134.
4. Пасиешвили Л.М. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала / Л.М.Пасиешвили, М.В.Моргулис // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 3. - С. 8-11.
5. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение / И.Л.Халиф, И.Д.Лоранская. - М.: Миклош, 2004. - 88 с.
6. Loftus E. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences / E.Loftus // Gastroenterology. - 2004. - № 126. - P. 1504.
7. Papadakis K.A. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases / K.A.Papadakis, S.R.Targan // Annu. Rev. Med. - 2000. - Vol. 51. - P. 289-298.
8. Sartor R.B. Kirsner's inflammatory bowel diseases / R.B.Sartor, W.I.Sandborn. - 6<sup>th</sup> ed. - London: Saunders, 2004. - 754 p.

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

*Т.И.Бойко, М.В.Стойкевич, Е.В.Сорочан, Н.М.Мосалова,  
Т.Н.Толстикова, С.Ю.Егорова*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия. Установлено, что течение ХВЗК сопровождается повышенным синтезом как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Формирование дисфункции сосудистого эндотелия у пациентов с ХВЗК связано с нарушением цитокинового баланса.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, заболевания кишечника, цитокины.

**THE ROLE OF THE CYTOKINE COMPONENT OF IMMUNE REGULATION  
IN THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC  
INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES**

*T.Y.Boiko, M.V.Stoikevych, O.V.Sorochan, N.M.Mosalova,  
T.M.Tolstykova, S.Y.Yehorova*

**Abstract.** The paper presents the results of an investigation of the cytokine status in patients with chronic inflammatory diseases of the intestine (CIDI), depending on the functional condition of the vascular endothelium. It has been established that the CIDI course is accompanied with elevated synthesis of cytokines which possess both an inflammatory and antiinflammatory action. The formation of a dysfunction of the vascular endothelium in patients with CIDI is associated with a disturbed cytokine balance.

**Key words:** endothelial dysfunction, intestinal diseases, cytokines.

SE – “Institute of Gastroenterology of Ukraine’s AMS” (Dnipropetrovs’k)

Рецензент – проф. Т.М.Христинч

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 189-192

Надійшла до редакції 17.02.2011 року