

УДК 616.33/34:616.379-008

І.Ю.Корнійчук

**ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА КООПЕРАЦІЇ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Аналіз рівня окремих про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові зі встановленням ступеня порушення цитокінового балансу показав, що при неалкогольній жировій хворобі печінки гіперцитокінемія формується, переважно, як за рахунок прозапаль-

них (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10), коефіцієнт балансу є рівноважним.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, цитокіни, запалення.

**Вступ.** Реалізація активації запальної реакції при хронічних захворюваннях печінки пов'язується із впливом цілого ряду універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набуває цитокінова регуляція імунної та запальної реактивності [2, 4, 5, 7]. Основними продуцентами цитокінів (ЦК) при неалкогольній жировій хворобі печінки (НЖХП) є Т-клітини та активовані макрофаги, а також інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити і різні типи резидентних стромальних клітин [6]. ЦК переважно діють у вогнищі запалення виконуючи, при цьому, цілий ряд захисних функцій [9]. Найбільш важливими чинниками міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефекторних клітин при НЖХП, є такі цитокіни: ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , ІФ- $\gamma$  та ін. [8]. Здійснювати функцію імунного нагляду дозволяє здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою молекул клітинної адгезії, зокрема, розчинної молекули міжклітинної адгезії (soluble intercellular adhesion molecule) – sICAM [3, 11].

Оцінюючи функціональні можливості ЦК у цілому, слід відзначити їх «диспетчерську» функцію; участь у регуляції гемоцитопоезу, імуногенезу, клітинних і гуморальних реакцій імунітету, процесів запалення; виражений руйнівний вплив на паренхіму печінки через активацію макрофагів, пошкоджувальна дія яких зумовлена Т-лімфоцитами, Т-кілерами [1, 10].

Отже, закономірно виникає необхідність аналізу якісного і кількісного складу ЦК при НЖХП на фоні ожиріння з метою оцінки локального і системного характеру запалення, та особливостей цитокінової регуляції і кооперації.

**Мета дослідження.** Встановити ступінь порушення цитокінового балансу при НЖХП на фоні ожиріння шляхом аналізу рівня окремих про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові.

**Матеріал і методи.** Рівень цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 у плазмі крові визначався з допомогою імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100С („Rayto Electronics Inc.”, Китай) з використанням наборів реагентів для кількісного визначення людських цитокінів у біологічних рідинах людини фірми „Вектор Бест”, Новосибірськ (Росія). Забір крові для дослідження (5 мл)

проводили зранку, натщесерце. Плазму крові зберігали при температурі -20°C. Визначення рівнів досліджуваних ЦК у кожному зразку (пг/мл) проводили одномоментно.

Обстежено 14 практично здорових осіб та 32 пацієнти з НЖХП на фоні ожиріння. Середній вік обстежуваних – (48,1 $\pm$ 1,7) років. Тривалість захворювання на НЖХП – (14,4 $\pm$ 1,1) років. Серед обстежених – 35,2 % осіб чоловічої статі та 64,8 % жіночої статі. Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження окремих показників цитокінового статусу наведені в таблиці. В усіх групах обстежуваних на НЖХП відмічено підвищення кількості ЦК у плазмі крові порівняно з групою практично здорових осіб.

Встановлено, що рівень ІЛ-1 $\beta$  який, як відомо, продукується макрофагами, фагоцитами, лімфоцитами, фібробластами, епітеліальними клітинами [12], за НЖХП на фоні ожиріння вірогідно зростає (у 2,3 раза,  $p < 0,01$ ).

Локальна гіперпродукція ІЛ-1 $\beta$  спричиняє виникнення реакцій запально-регуляторного каскаду; підсилення хемотаксису, фагоцитозу, гемопоезу, проникності судинної стінки, цитотоксичної і бактерицидної активності, стимуляцію синтезу колагену з порушенням архітектоніки печінки [6, 13]. На системному рівні ІЛ-1 $\beta$  призводить до ініціації та регуляції запальних, імунних процесів, активування нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, стимуляцію синтезу білків гострої фази, інших ЦК, молекул адгезії, простагландинів [2], призводить до оксидативного стресу (ОС) та гемостазіологічних порушень [13].

Статистично значиме суттєве зростання рівня ІЛ-6 за НЖХП на фоні ожиріння відносно показників групи ПЗО (в 1,75 раза,  $p < 0,05$ ), свідчить про системний характер запальної реакції, оскільки зазначений ЦК відіграє важливу роль у розвитку запалення та імунної відповіді на інфекційний чинник чи тканинне пошкодження в регуляції процесів дозрівання клітин, що продукують антитіла і синтез імуноглобулінів [5]. Зростання рівня ІЛ-6 при НЖХП сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків (фібриногену,  $\alpha$ 1-антихемотрипсину, С-реактивного білка) [1]. Відомо, що ІЛ-6 наділений здатністю гальмувати

**Вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 у плазмі крові при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні ожиріння (M $\pm$ m)**

Показники	ПЗО (n=14)	Хворі на НЖХП на фоні ожиріння (n=44)
ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	1,44 $\pm$ 0,02	3,33 $\pm$ 0,04 p<0,01
ІЛ-6 (пг/мл)	2,14 $\pm$ 0,01	3,74 $\pm$ 0,06 p<0,05
ІЛ-10 (пг/мл)	9,22 $\pm$ 0,011	18,32 $\pm$ 1,04 p<0,001
[ІЛ-1 $\beta$ +ІЛ-6]/[ІЛ-10]	0,385 $\pm$ 0,012	0,386 $\pm$ 0,018 p>0,05

Примітка. P – ступінь вірогідності різниці показників відносно групи здорових

синтез ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ . Отже, зростання його рівня при НЖХП на фоні ожиріння є компенсаторною реакцією, що підтверджується рівноважністю співвідношення про- і протизапальних цитокінів [ІЛ-1 $\beta$ +ІЛ-6]/[ІЛ-10] у цій групі обстежуваних та практично здорових осіб.

Про виражену активацію запального процесу в обстежуваних пацієнтів із НЖХП свідчить також зростання рівня ІЛ-10 у плазмі крові у 2 рази (p<0,01). Це може зумовлювати сприятливий прогноз щодо усунення запалення у цієї групи обстежених хворих, оскільки ІЛ-10 є багатофункціональним ЦК, який впливає на більшість гемопоетичних клітин та здатний пригнічувати активацію та ефекторну функцію Т-клітин, природних кілерів, моноцитів-макрофагів [9, 12], що призводить до завершення запального процесу. Високий рівень ІЛ-10 спричиняє пригнічення синтезу інтерферону лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами, що є одним з механізмів імуносупресії при НЖХП [2]. Ймовірно, істотне підвищення ІЛ-10 у крові при НЖХП на фоні ожиріння може бути пов'язане з процесами саногенезу, що направлені на обмеження інтенсивності запальних реакцій, або з прямою активацією синтезу цього ЦК, основна роль якого полягає в гальмуванні надмірного синтезу прозапальних ЦК (ІЛ-1 $\beta$ , -6, -8, -12, фактору некрозу пухлин, інтерферонів, гранулоцитарно-макрофагального колонійстимулювального фактору) активованими моноцитами, макрофагами і Т-хелперами 1-го типу [11] та пригніченні спричиненої патогеном проліферації Т-лімфоцитів шляхом зниження вмісту молекул головного комплексу гістосумісності II класу на поверхні моноцитів у сироватці крові [14]. Крім того, слід зазначити, що ІЛ-10 наділений авторегуляторною активністю (підвищує активність Т-хелперів 2-го типу і синтез продукуваних ними ІЛ-4 та ІЛ-10) і має здатність істотно пригнічувати синтез мРНК ІЛ-10 [13].

Проведений кореляційний аналіз між прозапальними ЦК та ІЛ-10 показав наявність середньої сили позитивного зв'язку між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 (0,505; p<0,001); слабку взаємодію між ІЛ-6 та

ІЛ-10 (0,307; p<0,017; 0,234; p<0,275). Дуже слабкою виявилася взаємодія між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6.

Отже, у хворих на НЖХП на фоні ожиріння верифіковано підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10. Отримані результати ймовірно зумовлені модулюючим ефектом лептину на експресію та рівень реалізації біологічного впливу ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 у хворих на НЖХП.

Доведено, що на секрецію ЦК при НЖХП може впливати оксидативний стрес, опосередкований активованими формами кисню, пероксидним окисненням ліпідів та окиснювальною модифікацією білків. Водночас, за даними літератури [1, 3, 15] і попередньому нашому дослідженні, не виявлено кореляції між рівнем циркулюючих ЦК та окремими параметрами оксидативного стресу. За НЖХП на фоні ожиріння встановлена дуже слабка негативна бінарна кореляція за Пірсоном між ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 та рівнем малонового альдегіду еритроцитів і плазми крові, вмістом глутатіону відновленого.

Вищезазначене може пояснюватися формуванням адаптивних змін за умов персистувально-го характеру оксидативного стресу, що не виключає його значення для реалізації індукуючого впливу гормонального дисбалансу на секрецію про- та протизапальних ЦК за наявності їх прямої асоціації з ожирінням. Можливим є також домінуючий вплив ауто/паракринних рівнів реалізації регуляторних впливів лептину та жирних кислот і тригліцеридів на продукцію ЦК та їх біологічну дію до індукції зниження експресії ЦК за наявності ожиріння через зростання вмісту останніх. Ймовірно, що ОС діє через активацію мітоген-активованого протеїназного каскаду, з подальшою експресією генів та активацію ядерного фактору kB, які відіграють важливу роль в експресії прозапальних генів і ЦК [12, 16].

Отже, наявність істотних змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у плазмі крові свідчить про роль у підтриманні їх балансу в забезпеченні метаболічних параметрів гомеостазу за НЖХП на фоні ожиріння. Неоднозначною є роль окремих інтерлейкінів у формуванні ожиріння, оскільки

цитокинова дезінтеграція – одна із важливих ланок патогенезу жирової хвороби печінки неалкогольного генезу.

#### Висновок

Неалкогольна жирова хвороба печінки на фоні ожиріння супроводжується підвищенням рівня прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокинів.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановлення особливостей цитокинової регуляції при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні ожиріння вимагає удосконалення програми лікування із застосуванням засобів сорбційної та детоксикаційної дії.

#### Література

1. Асанов Э.О. Возвратные особенности интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе / Э.О.Асанов, М.В.Беликова // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – № 4. – С. 285-290.
2. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю.Гусев, Л.Н.Юрченко, В.А.Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.
3. Кравчун Н.А. Современный взгляд на сочетанную аутоиммунную эндокринную патологию / Н.А.Кравчун, И.В.Чернявская // Пробл. Эндокрин. патол. – 2008. – № 1. – С. 84-92.
4. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В.Сенников, А.Н.Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 22-27.
5. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 16-22.
7. Тодоріко Л.Д. Цитокини – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л.Д.Тодоріко, К.В.Рихліцька // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – № 1. – С. 91-97.
8. Хухліна О.С. Неалкогольна хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клінічна діагностика, лікування глутаргіном / О.С.Хухліна, М.Ю.Коломоєць // Монографія. – Чернівці, 2008. – С. 132-143.
9. Balkwill F. Cytokine Cell Biology / F.Balkwill // Oxford University Press. – 2001. – № 5. – P. 272-273.
10. Bradley J.R. TNF-mediator inflammatory disease / J.R.Bradley // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 291-300.
11. Haddad J.J. Cytocines and related receptor-mediated signaling pathways / J.J.Haddad // Biochem.Biophys.Res.Commect. – 2002. – Vol. 297, № 4. – P. 700-713.
12. de Oliveira A.P. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol / A.P.de Oliveira, H.V.Domingos, G.Cavriani // Am. J. Physiol cell Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. 1120-1128.
13. Differential roles for NF-kappa B in endotoxin and oxygen induction of interleukin-8 in the macrophage / D.Dusser, M.L.Bravo, P.Lacombe [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 1. – P. 30-36.
14. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are not increased in patients with type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness / A.L.Carey, C.R.Bruce, M.Sacchetti [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1029-1037.
15. Pawlak K. Oxidative stress – a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis / K.Pawlak // Am. J. Nephrol. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 154-161.
16. Ryan K.A. Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression / K.A.Ryan // Infect.Immun. – 2004. – Vol. 72, № 2. – P. 2123-213.

### ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ И КООПЕРАЦИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

*И.Ю.Корнийчук*

**Резюме.** Анализ уровня отдельных циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов и установление степени нарушения цитокинового баланса показал, что при неалкогольной жировой болезни печени гиперцитокинемия формируется преимущественно, как за счет провоспалительных (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6), так і противовоспалительных цитокинов (ІЛ-10), коэффициент баланса является равновесным.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, цитокины, воспаление.

**SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CYTOKINE REGULATION AND COOPERATION  
IN NONALCOHOLIC FATTY DISEASE OF THE LIVER WITH  
UNDERLYING OBESITY**

*I.Yu.Korniichuk*

**Abstract.** A analysis of the level of isolated circulating pro- and antiinflammatory cytokines and the establishment of the degree of cytokine imbalance has demonstrated that in case of nonalcoholic fatty disease of the liver hypercytokinemia is formed, primarily, both at the expense of proinflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6) and antiinflammatory cytokines (IL-10), the balance coefficient being equiponderate.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, obesity, cytokines, inflammation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 214-217

Надійшла до редакції 14.12.2010 року

---

© І.Ю.Корнійчук, 2011

**Науково-практична  
конференція**

**“Актуальні проблеми клінічної  
та фундаментальної медицини”  
(англійською мовою)  
(для молодих вчених та студентів)**

**27-28 жовтня 2011 року  
м. Луганськ**

Адреса оргкомітету:  
Луганський державний медичний університет МОЗ України  
Квартал 50-річчя Оборони Луганська, 1-Г  
м. Луганськ, 91045  
тел. (0642) 70-41-44, факс (0642) 53-20-36