

Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита

Е.А. Конович, К.Е. Широких, И.Л. Халиф, М.В. Шапина

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Colonic cytokines for severe ulcerative colitis

Ye.A. Konovich, K.Ye. Shirokikh, I.L. Khalif, M.V. Shapina

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Определить профиль цитокинов резецированной толстой кишки у больных с тяжелой формой язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. Исследовали 48 биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, резецированной у 7 больных тотальным ЯК. Всем пациентам по поводу тяжелого, резистентного к консервативной терапии течения заболевания проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии. Активность воспалительного процесса определяли на основании степени выраженности эрозивно-язвенного поражения толстой кишки. Определение концентрации цитокинов в надосадочной жидкости после центрифугирования гомогената биоптата массой 10 мг проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США). В качестве контрольной группы использовали биоптаты неизменной слизистой оболочки толстой кишки, удаленной у 10 больных раком.

Результаты. Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), ИФН- γ (интерферон- γ), ИЛ-17 и ИЛ-12 в биоптатах толстой

Aim of investigation. To assess colonic cytokines profile at severe ulcerative colitis (UC).

Material and methods. Overall 48 biopsy specimens of colonic mucosa obtained at resection operations in 7 patients with total form of UC were investigated. All patients underwent total colectomy for severe treatment-resistant UC. Activity of inflammatory process was determined by severity of erosive and ulcerative lesions of the colon. Cytokine concentration was evaluated in supernatant fluid after centrifugal separation of 10 mg biopsy specimen homogenate by the protein analyzer «Bio-Plex» («Bio-Rad», USA). Colonic mucosa biopsy specimens of unaffected parts of the large intestine resected in 10 patients with colorectal cancer were used as controls.

Results. Tissue levels of IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α (tumor necrosis factor- α), IFN- γ (interferon- γ), IL-17 and IL-12 in biopsy specimens the large intestine of UC patients were significantly elevated. The most significant elevation was found for IL-8 and IL-1 β , with the ratio of 3:1 (in the control group 0,35:1). The cytokine content in biopsy specimens of the large intestine has

Конович Евгений Аронович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: evgkonovich@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2

Konovich Evgeny A. — MD, PhD, senior research associate, department of microbiology and immunology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology. Contact information: evgkonovich@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2

Халиф Игорь Львович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии»

Khalif Igor L. — MD, PhD, professor, head of department of inflammatory and functional bowel diseases, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology.

кишки больных ЯК был значительно повышен. В наибольшей концентрации в соотношении 3:1 (в контрольной группе 0,35:1) выявлялись ИЛ-8 и ИЛ-1 β . Содержание цитокинов в биоптатах толстой кишки было увеличено по сравнению с терминальным отделом тонкой кишки, а их уровень в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке был выше, чем в слепой и восходящей ободочной кишке.

Наиболее существенно при выраженной активности воспалительного процесса по сравнению с умеренной возрастал уровень ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- α . Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-1 β (ИЛ-1 β >ИЛ-8>ИЛ-6 (ИФН- γ)>ФНО- α) наблюдался в 14 (77,7%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением в сравнении с аналогичным профилем цитокинов в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженной активностью воспаления ($p=0,05$). Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-8 — (ИЛ-8>ИЛ-1 β >ИЛ-6 (ФНО- α)>ФНО- α (ИЛ-6)) обнаруживался в 3 из 18 (16,6%) биоптатов с умеренным и в 9 из 19 (47,3%) биоптатов с выраженным воспалением ($p<0,05$). Цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-13 у больных ЯК и контрольной группы не найдены.

Выводы. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов с преобладанием ИЛ-1 β и ИЛ-8 соответственно при умеренной и выраженной активности эрозивно-язвенного поражения наблюдалось в биоптатах толстой кишки по сравнению с терминальным отделом тонкой кишки больных ЯК и контрольной группы; в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке больных ЯК — по сравнению с восходящей и слепой кишкой. Увеличение содержания ИФН- γ и ИЛ-17 при выраженной активности воспаления указывает на наличие общих механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона.

Ключевые слова: язвенный колит, толстая кишка, цитокины.

been increased in comparison to terminal portion of the small intestine, and the cytokine level in the left and transverse part of the colon was higher, than in cecum and ascending colon.

At severe inflammation as compared to moderate inflammation the most significant increase was found for IL-8, IL-6 and TNF- α . Cytokine profile with the prevalence of IL-1 β (IL-1 β >IL-8>IL-6 (IFN- γ)>TNF- α) was observed in 14 (77,7%) of 18 biopsy specimens with moderate inflammation while similar cytokine pattern was observed in 9 (47,3%) of 19 biopsy specimens with severe inflammation ($p=0,05$). Domination of IL-8 (IL-8>IL-1 β >IL-6 (TNF- α)>TNF- α (IL-6)) in cytokine profile was found in 3 of 18 (16,6%) biopsy specimens with moderate and in 9 of 19 (47,3%) biopsy specimens with a severe inflammation ($p<0,05$). Cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10 and IL-13 when undetected neither in UC patients, nor in control group.

Conclusions. Significant increase in proinflammatory cytokine level with prevalence of IL-1 β and IL-8 at moderate and severe erosive — ulcerative involvement respectively was observed in colonic mucosa biopsies in comparison to terminal ileum of UC patients and control group; in the left part and transverse colon versus ascending colon and caecum of UC patients. Elevation of IFN- γ and IL-17 content at severe inflammation indicates presence of common mechanisms in ulcerative colitis disease and Crohn's disease pathogenesis.

Key words: ulcerative colitis, the colon, cytokines.

Согласно современным взглядам, в основе развития *язвенного колита* (ЯК) лежат генетически обусловленные нарушения взаимодействия рецепторов врожденной иммунной системы и молекулярных структур микроорганизмов (PAMPs, pathogen associated molecular patterns, ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны), утрата иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре, патогенная активация врожденной и адаптивной иммунных систем, сопровождающаяся гиперпродукцией различных факторов воспаления, включая систему провоспалительных цитокинов [2, 5].

В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных ЯК и при культивировании выделенных из них клеток (Т-клетки, макрофаги) наблюдается увеличение продукции провоспалительных цитокинов и наличие, по данным ряда авторов, корреляции с клинико-эндоскопической активностью заболевания и степенью деструкции ткани [3, 6,

7, 10, 14]. Патогенез воспалительных заболеваний кишечника рассматривается как дисбаланс провоспалительных популяций и цитокинов Th1-клеток (ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ (интерферон- γ) и др.), Th17-клеток (ИЛ-23, ИЛ-17) — при *болезни Крона* (БК) и Th2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-5), NKT-клеток (ИЛ-13) — при ЯК и противовоспалительных (регуляторных) клеток и цитокинов — Treg (TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-22 и др.) [2, 5, 11, 18].

Традиционно, иммунопатогенез ЯК связывают с дисрегуляцией популяций Th2-клеток и NKT-клеток. Однако накопление данных о новых провоспалительных популяциях клеток (Th17) и цитокинах (ИЛ-17, ИЛ-33), двойственности функций отдельных цитокинов (TGF- β), переоценка противовоспалительной и недооценка провоспалительной функций других цитокинов ведут к пересмотру некоторых позиций, в том числе обосновывают роль Th1 (ИФН- γ)-клеток и Th17 (ИЛ-17)-клеток и ассоциированных с ними провоспалительных цитокинов (ФНО- α — фактор

некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17) в иммунопатогенезе не только болезни Крона, но и ЯК [9, 15]. Вместе с тем пока нет достаточного представления о профилях цитокинов пораженной толстой кишки при различной активности воспалительного процесса.

У 15–20% больных тотальным ЯК его рецидив протекает в форме тяжелой атаки с наличием распространенного деструктивно-язвенного поражения и выраженных клинических проявлений на фоне неэффективности медикаментозной терапии и осложнений, требующих удаления толстой кишки [4, 6]. Поэтому поиск методов прогнозирования течения заболевания, резистентности к консервативной терапии, предикторов неэффективности антицитокиновой терапии составляет значительную часть проводимых в настоящее время работ. Решение этих задач диктует необходимость исследований широкого спектра цитокинов толстой кишки на разных стадиях патогенеза ЯК.

В связи с вышеизложенным **цель** исследования состояла в изучении профиля цитокинов резецированной толстой кишки у больных с тяжелым течением ЯК на высоте развития деструктивного неконтролируемого воспалительного процесса.

Материал и методы исследования

Материалом исследования явились 48 биоптатов слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки, резецированной у 7 больных ЯК. Мужчин было 3, женщин — 4, средний возраст $39,2 \pm 7,1$ года (20–67 лет). Диагноз устанавливали на основании данных клинико-инструментальных (колоноскопия, лучевые методы и др.) и лабораторных исследований в соответствии с международными критериями [4].

Длительность заболевания составляла от полутора месяцев до 17 лет. Острое течение выявлено у 3 человек, хроническое непрерывное — у 2 и рецидивирующее — у 2; фульминантная форма наблюдалась у 2, тяжелая — у 3, среднетяжелая — у 2. Гормонорезистентная и гормонозависимая формы отмечены каждая у 2 пациентов. Тотальное поражение толстой кишки обнаружено у всех больных. Им было проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии с илеостомией по Бруку.

Степень активности воспалительного процесса определяли по выраженности эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки: умеренная активность — изменения в виде эрозий и отдельных язв диаметром менее 5 мм; выраженная активность — изменения в виде крупных (диаметром более 5 мм) множественных язв, образующих обширные язвенные дефекты [1]. Контрольную группу составили 22 биоптата макроскопически неизмененной слизистой оболочки прямой и обо-

дочной кишки, резецированной у 10 больных раком толстой кишки.

Биоптат массой 10 мг гомогенизировали в 500 мкл физиологического буферного раствора, pH 7,2. Гомогенат ткани центрифугировали при 13 000 g в течение 30 минут и температуре 4 °C; надосадочную жидкость хранили до исследования при температуре –70 °C. Содержание цитокинов определяли на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США), представляющем собой проточную систему с двумя лазерами для детекции и регистрации флуоресценции биомолекулярных реакций на поверхности микросфер. В работе использовали тест-наборы Bio-Rad в соответствии с инструкцией фирмы. Уровень цитокинов выражали в пг/биоптат (10 мг).

Результаты исследований были статистически проанализированы с использованием метода Манна–Уитни для определения различий концентраций цитокинов и с помощью точного критерия Фишера — для оценки достоверности разности долей (процентов) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-13 были обнаружены в большинстве биоптатов толстой кишки больных ЯК в незначительных концентрациях (0,01–0,2 пг/мг) и не выявлялись в биоптатах толстой кишки контрольной группы. Цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИФН- γ и ФНО- α содержались в значительной части биоптатов в количестве выше 1 пг/мг и были включены в дальнейший анализ. ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α с высокой частотой (95–100%) присутствовали в биоптатах как больных ЯК, так и контрольной группы. ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17 и ИФН- γ выявлялись достоверно чаще у больных ЯК — соответственно 95,8 и 63,6% ($p < 0,01$), 83,3 и 27,2% ($p < 0,001$), 83,3 и 27,2% ($p < 0,001$), 62,5 и 4,5% ($p < 0,001$).

Уровень цитокинов в толстой кишке больных ЯК по сравнению с контрольной группой значительно повышался (табл. 1). В наибольшей концентрации в соотношении 3:1 в толстой кишке больных ЯК выявлялись ИЛ-8 и ИЛ-1 β . В контрольной группе их соотношение составляло 0,35:1.

Во всех отделах пораженной толстой кишки (табл. 2) наблюдался более высокий уровень цитокинов, чем в терминальном отделе тонкой кишки. В каждом из сегментов (прямая кишка, сигмовидная ободочная кишка, нисходящая ободочная кишка) левой половины толстой кишки и в поперечной ободочной кишке по сравнению с тонкой кишкой регистрировалось значительное увеличение содержания 2–4 провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- γ и ФНО- α).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки
больных язвенным колитом, пг/10 мг

Клинические группы	Цитокины ($M \pm m$)						
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-12	ИЛ-17	ИФН- γ	ФНО- α
Язвенный колит ($n=48$)	64,6 $\pm$ 8,2* (0–250)	39,0 $\pm$ 17,0* (0–528)	183,0 $\pm$ 64,8* (0,9–2010)	0,91 $\pm$ 0,18* (0–5,8)	5,9 $\pm$ 1,6* (0–52)	10,1 $\pm$ 2,9* (0–91)	15,8 $\pm$ 4,0* (0–126)
Контрольная группа ($n=22$)	5,4 $\pm$ 0,92 (0,7–16,9)	0,22 $\pm$ 0,06 (0–1,0)	1,9 $\pm$ 0,07 (0,3–12,5)	0,05 $\pm$ 0,03 (0–0,6)	0,14 $\pm$ 0,09 (0–1,6)	0,1 $\pm$ 0,1 (0–0,23)	0,9 $\pm$ 0,2 (0–3,5)

* $p < 0,01$ — различия между уровнями цитокинов в биоптатах толстой кишки больных язвенным колитом и контрольной группы.

Таблица 2

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки различных отделов толстой кишки
и терминального отдела тонкой кишки больных язвенным колитом, пг/10 мг

Локализация	Цитокины (медиана)						
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-12	ИЛ-17	ИФН- γ	ФНО- α
Прямая кишка ($n=12$)	42,4 (0–250)	3,3* (0–528)	16,6 (2,7–829)	0,3 (0–2,5)	2,0 (0–52)	6,5* (0–50,9)	9,6 (0,6–73,1)
Сигмовидная ободочная кишка ($n=7$)	58,2* (1,6–200)	2,3* (0,2–98,2)	13,9 (1,9–602)	0,5 (0–3,0)	2,6 (0–13,1)	6,2 (0–34,0)	6,5* (0–105)
Нисходящая ободочная кишка ($n=7$)	44,6 (1,5–143)	5,9* (0,3–430)	25,7 (1,0–2010)	0,6 (0–5,0)	2,8* (0–46,9)	5,6 (0–91,6)	5,5* (0–126)
Поперечная ободочная кишка ($n=7$)	62,2* (15,7–166)	12,0** (0,7–23,9)	26,1 (5,0–1014)	0,5 (0–2,5)	3,5 (0–7,9)	10,4** (0–19,1)	8,5 (1,6–58,2)
Восходящая ободочная кишка ($n=8$)	20,4 (1,4–206)	1,0 (0–278)	16,0 (0,9–266)	0,5 (0–4,0)	1,3 (0–9,8)	1,5 (0–25,8)	3,5 (0,5–16,3)
Слепая кишка ($n=7$)	17,4 (1,2–139)	0,8 (0,2–23,0)	12,5 (3,6–86,5)	0,3 (0–5,8)	1,1 (0–13,4)	0 (0–18,3)	1,9 (0,5–18,1)
Тонкая кишка ($n=5$)	8,8 (1,1–13,6)	0,3 (0,1–1,8)	4,3 (2,8–21,8)	0,1 (0–1,2)	0,3 (0–1,6)	0 (0–9,1)	1,5 (0,8–4,8)

* $p < 0,05$ — различия между уровнями цитокинов в отделах толстой кишки и тонкой кишке; ** $p < 0,05$ — различия между уровнями цитокинов в поперечной ободочной и слепой кишке.

Уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α в левых отделах толстой кишки был в 2–4 раза выше, чем в слепой и восходящей ободочной кишке. Тенденция к более высокой продукции цитокинов наблюдается в поперечной ободочной кишке, содержание в которой ИЛ-6 и ИФН- γ было достоверно выше, чем в слепой кишке (см. табл. 2).

Независимо от степени активности воспалительного процесса цитокины ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α обнаруживались почти во всех (95–100%) биоптатах, но их уровень наиболее значительно возрастал при выраженной эндоскопической активности ЯК (табл. 3). Цитокины ИФН- γ , ИЛ-12 и ИЛ-17 с более высокой частотой выявлялись при выраженной по сравнению с умеренной активности воспаления — соответственно в 94,7 и 55,5% ($p < 0,01$), 100 и 55,5% ($p < 0,001$) и 100 и 61,1% ($p < 0,01$) биоптатов.

Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-1 β (ИЛ-1 β > ИЛ-8 > ИЛ-6 (ИФН- γ) > ФНО- α) наблюдался в 14 (77,7%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением в сравнении с аналогич-

ным профилем цитокинов — ИЛ-1 β > ИЛ-8 > ИЛ-6 (ФНО- α) > ФНО- α (ИФН- γ) в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженной активностью воспаления ($p = 0,05$). Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-8 — (ИЛ-8 > ИЛ-1 β > ИЛ-6 (ФНО- α) > ФНО- α (ИЛ-6)) обнаруживался в 3 (16,6%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением и в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженным воспалением ($p < 0,05$).

Соотношение ИЛ-8 и ИЛ-1 β в биоптатах с выраженной и умеренной эндоскопической активностью и биоптатах контрольной группы составляло 4,3:1, 1:1 и 0,35:1 соответственно. Таким образом, усиление активности воспалительного процесса сопровождается наряду со значительным увеличением продукции цитокинов в толстой кишке изменением их профиля с ИЛ-1 β > ИЛ-8 на ИЛ-8 > ИЛ-1 β .

Представленные данные показывают, что ИЛ-8, а также следующие за ним по уровню продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , составляют основной профиль цитокинов оперированной толстой кишки с выраженной активностью воспаления в сочета-

Таблица 3

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом при различной эндоскопической активности воспаления, пг/10 мг

Активность воспаления	Цитокины ($M \pm m$)						
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-12	ИЛ-17	ИФН- γ	ФНО- α
Выраженная ($n=19$)	95,1 $\pm$ 7,4 (0–206)	80,6 $\pm$ 35,5 (1–528)	410,8 $\pm$ 127,8 (10,1–2010)	1,8 $\pm$ 0,4 (0,2–5,8)	9,5 $\pm$ 2,6 (0,9–46,9)	19,1 $\pm$ 4,9 (0–91,6)	35,7 $\pm$ 9,0 (1,9–126)
Умеренная ($n=20$)	24,4 $\pm$ 3,6 (1,1–162)	3,1 $\pm$ 1,2 (0–20,1)	26,6 $\pm$ 13,3 (0,9–266)	0,3 $\pm$ 0,08 (0–1,0)	1,6 $\pm$ 0,36 (0–5,4)	3,1 $\pm$ 1,1 (0–16,2)	3,8 $\pm$ 1,1 (0–18,9)
p	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,002

нии с тяжелым клиническим течением, ассоциированным с резистентностью к медикаментозной терапии. ИЛ-1 β продуцируется главным образом клетками врожденной иммунной системы (моноциты, макрофаги и др.) и является, по результатам многих исследований, полипотентным провоспалительным цитокином [10, 16]. Он вызывает активацию и дегрануляцию гранулоцитов и макрофагов с освобождением радикалов кислорода, окиси азота, простагландинов, лейкотриенов, протеаз и других факторов воспаления и деструкции. Распространению и усилению воспаления способствуют эффекты ИЛ-1 β , связанные с увеличением проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток, активацией цитотоксических Т-клеток, а также стимуляция секреции хемотаксических цитокинов, включая ИЛ-8, который длительно персистирует в очаге воспаления, являясь основным высокоселективным хемоаттрактантом нейтрофилов при воспалительных заболеваниях кишечника. Его уровень в ткани толстой кишки коррелирует с количеством нейтрофилов, присутствие которых в клеточном инфильтрате является признаком активного ЯК [12].

Цитокины ИЛ-6 и особенно ФНО- α , являющийся основной мишенью антицитокиновой терапии, также обладают высокой провоспалительной активностью. ИЛ-6 регулирует острую фазу воспаления, стимулируя продукцию белков острой фазы и рециркуляцию макрофагов, моноцитов и лимфоцитов посредством активации хемокинов и молекул адгезии [13]. ФНО- α , как и ИЛ-1 β , усиливает провоспалительные функции нейтрофилов и макрофагов; среди его многочисленных эффектов выделяют также активацию Th1-клеток и стимуляцию секреции ИЛ-8 [8, 17].

Увеличение содержания ИФН- γ в биоптатах толстой кишки связано с активацией Th1- и NK-клеток и реализуется в усилении внутриклеточного лизиса патогенов в макрофагах, дифференцировке Th1-клеток и активации В-клеток [11]. Присутствие в биоптатах ИЛ-17 отражает функцию Th17-клеток, которые участвуют в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая экспериментальные колиты.

По результатам большинства исследований, повышение количества Th1- и Th17-клеток и уров-

ня соответствующих им ИФН- γ и ИЛ-17 ассоциировано с патогенезом БК [11, 18]. Поэтому увеличение концентрации данных цитокинов в толстой кишке больных ЯК говорит о наличии общих перекрестных механизмов с БК. В то же время, отсутствие в биоптатах цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5 не подтверждает патогенной роли Th2-клеток на конечной (деструктивной) стадии неконтролируемого воспаления.

Вместе с тем, как представлено в настоящем исследовании, доминирующим профилем провоспалительных цитокинов, ассоциированных с эрозивно-язвенным поражением толстой кишки, является комплекс ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Усиление напряженности воспалительного процесса от его умеренной активности с преобладанием эрозивно-поверхностных изменений слизистой оболочки к выраженной активности с наличием множественных обширных язвенных дефектов сопровождается значительным увеличением продукции указанных цитокинов: ИЛ-6 — в 26 раз, ИЛ-8 — в 15,4 раза, ФНО- α — в 9,4 раза, ИЛ-1 β — в 3,9 раза. В наибольшем количестве, как отмечалось ранее, в биоптатах слизистой оболочки оперированной толстой кишки содержится ИЛ-8: его концентрация при выраженной активности воспаления в 4,3, 5,0 и 11,5 раза выше уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α соответственно. Это позволяет отводить его хемотаксической функции значительную роль в патогенезе деструктивно-язвенного воспаления толстой кишки.

Антицитокиновая терапия занимает в настоящее время одно из ведущих мест в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Ее дальнейшее развитие, включая результаты данной работы, связано с выявлением значимых на разных стадиях патогенеза провоспалительных популяций клеток, молекул и функций, которые могут явиться мишенями таргетной терапии.

Выводы

В биоптатах толстой кишки, оперированной по поводу тяжелой резистентной формы тотального ЯК, значительно повышаются уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-17. Соотношение ИЛ-8 и ИЛ-1 β ,

преобладающих в спектре цитокинов, составляет 3:1 по сравнению с 0,35:1 в биоптатах толстой кишки контрольной группы.

Содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α в левых отделах толстой кишки и в поперечной ободочной кишке увеличено по сравнению с их количеством в восходящей ободочной и слепой кишке.

Частота выявления ИФН- γ и ИЛ-17, а также уровень всех цитокинов существенно возрастают при выраженной по сравнению с умеренной эндо-

скопической активности воспалительного процесса. Количество биоптатов с профилем ИЛ-1 β >ИЛ-8 при выраженном воспалении по сравнению с умеренным сокращается с 77,7 до 47,3% ($p=0,05$). При выраженной активности воспаления количество биоптатов с профилем ИЛ-8>ИЛ-1 β увеличивается с 16,6 до 47,3% ($p<0,05$).

Повышение уровней ИФН- γ и ИЛ-17 при выраженном воспалительном процессе указывает на наличие общих перекрестных механизмов с БК.

Список литературы

1. *Веселов В.В.* Эндоскопическая диагностика неспецифических воспалительных заболеваний кишечника. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:190-4.
1. *Veselov V.V.* Endoscopic diagnosis of nonspecific inflammatory bowel diseases. In: *Inflammatory bowel diseases* / Eds. *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:190-4.
2. *Конович Е.А., Халиф И.Л., Шатина М.В.* Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-77.
2. *Konovich E.A., Khalif I.L., Shapina M.V.* Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Ros Zhurn Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2013; 23(4):69-77.
3. *Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И.* и др. Цитокины и цитокинотерапия при болезнях органов пищеварения. Тер арх 2004; 4:69-72.
3. *Lazebnik L.B., Tsaregorodseva T.M., Serova T.I.* et al. Cytokines and cytokine therapy in diseases of the digestive system. *Ther arch* 2004; 4:69-72.
4. *Михайлова Т.Л., Халиф И.Л.* Язвенный колит. Клиническая характеристика. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:136-47.
4. *Mikhailova T.L., Khalif I.L.* Ulcerative colitis. Clinical features. In: *Inflammatory bowel diseases* / Eds. *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:136-47.
5. *Фиокки Клаудио.* Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология 2015; 1:5-20 (пер. с англ.).
5. *Fiocchi Claudio.* Etiopathogenesis of Inflammatory bowel disease. *Coloproctology* 2015; 1:5-20.
6. *Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А.* Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:247-87.
6. *Khalif I.L., Mikhailova T.L., Belousova Ye.A.* Conservative treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: *Inflammatory bowel diseases* / Eds. *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:247-87.
7. *Ягода А.В., Павленко В.В.* Иммуновоспалительные аспекты язвенного колита. Иммунология 2002; 3:178-81.
7. *Yagoda A.V., Pavlenko V.V.* Immunological aspects of ulcerative colitis. *Immunology* 2002; 3:178-81.
8. *Begue B., Wajant H., Bambou J.C., et al.* Implication of TNF-related apoptosis-inducing ligand in inflammatory intestinal epithelial lesions. *Gastroenterology* 2006; 130:1962-74.
9. *Biancheri P., Di Sabatino A., Ammoscato F., et al.* Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2014; 44:370-85.
10. *MacDonald T.T., Monteleone G.* Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: *Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C., eds.* Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010:82-91.
11. *Maillard M.H., Snapper S.B.* Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis. In: *Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C., eds.* Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010:119-56.
12. *Mitsuyama K., Toyonaga A., Sasaki E., et al.* IL-8 as an important chemoattractant for neutrophils in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:432-6.
13. *Mudter J., Neurath M.F.* IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1016-23.
14. *Müzes G., Molnar B., Tulassay Z., Sipos F.* Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2012; 18(41):5848-61.
15. *Pushparaj P., Dong Li, Komai-Koma M., et al.* Interleukin-33 exacerbates acute colitis via interleukin-4 in mice. *Immunology* 2013; 140:70-7.
16. *Reinecker H.-C., Steffen M., Witthoeft T., et al.* Enhanced secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:174-81.
17. *Sanchez-Munoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K.* Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4280-8.
18. *Strober W., Fuss I.J.* Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6):1756-67.