

УДК 612.9:616.342-002.44]: 612.017.1

В.Г. Остапчук, С.О. Сокольник*, Т.В. Сорокман, Л.В. Швигар

*Кафедра педіатрії та медичної генетики (зав. – проф. Т.В. Сорокман) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; *Кафедра дитячої хірургії та отоларингології (зав. – проф. Б.М. Боднар) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

ІНТЕРЛЕЙКІНИ, ЇХ ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ТА ЗВ'ЯЗОК ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Резюме. Проаналізовано дані наукової літератури щодо ролі та впливу інтерлейкінів у розвитку та перебігу виразкової хвороби.

Ключові слова: виразкова хвороба, інтерлейкіни.

Основною нозологічною формою сучасної гастроентерології і найбільш серйозною патологією гастродуоденальної ділянки (ГДД) залишається виразкова хвороба (ВХ), яка поєднує в собі, як правило, найвищий прояв хронічного запального процесу з деструкцією слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки [1]. У публікаціях останніх років виявляються багаточисельні спроби аналізу тих чи інших факторів розвитку ВХ в дітей [1-3], однак практично відсутні роботи, в яких наведений детальний перелік чинників ризику розвитку захворювання.

ВХ із сучасних позицій розглядається як поліетіологічне, генетично і патогенетично неоднорідне захворювання [4]. Етіологічні чинники ВХ багато разів переглядалися і уточнювалися. За тривалий період дослідження різними вченими були запропоновані лаконічні та актуальні для свого часу формулювання, що визначають етіологію ВХ [5, 6]. Сучасні уявлення про формування та розвиток запально-деструктивних захворювань ГДД базуються на узагальнювальній концепції дисбалансу факторів агресії та захисту слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки. Вони добре відомі та постійно доповнюються [4].

В останні роки з'являються все більше публікацій щодо ролі в патогенезі ВХ не лише факторів агресії, але й імунних порушень [7-9]. Участь імунних

механізмів у патогенезі ВХ визнано багатьма вченими, оскільки вихідні зміни імунного статусу виявляються у 85-87% хворих, а тяжкий перебіг асоціюється з ознаками вторинного імунodefіциту [10]. Однак ряд вчених вважають, що імунні процеси не є визначальними в формуванні початкових проявів ВХ, оскільки у хворих із вперше виявленою патологією та коротким анамнезом відзначається збереженість показників імунітету і лише при хронізації процесу та наявності ускладнень відбувається зниження кількості імуннокомпетентних клітин та їх активності, підвищується сенсibiliзація лімфоцитів до тканин СО [5]. Контроль за цим процесом здійснюється широким спектром імуннокомпетентних клітин та цитокинами, що ними продукуються. Останні беруть безпосередню участь практично в кожній ланці імунітету та запалення. Однак їх значення в процесах ульцерогенезу, пошкодження, захисту та репарації СО залишається недостатньо вивченим [11, 12].

Цитокини – це група поліпептидних медіаторів, що беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. До системи цитокинів на сьогодні відноситься більше ніж 200 індивідуальних поліпептидних речовин. До них належать інтерферони, колоніестимулювальні фактори, хемокіни, трансформуючі ростові фактори, фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни тощо. Загальними

© Остапчук В.Г., Сокольник С.О., Сорокман Т.В., Швигар Л.В., 2014

головними властивостями цитокінів є плейотропізм, відсутність антигенної специфічності, саморегуляція продукції та формування цитокінової сітки [13]. У зв'язку з цим, цитокіни можна виділити в самостійну систему регуляції функції організму поруч із нервовою та гормональною. У межах імунної системи вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом, діючи в обох спрямуваннях [14].

Нині проведено значну кількість досліджень із вивчення ролі цитокінів у формуванні та перебігу ВХ, однак значна більшість робіт присвячена вивченню даної проблеми в дорослих [15, 16]. Доведено, що серед цитокінів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій при ВХ, значне місце відводиться інтерлейкінам – білкам, що продукуються активованими клітинами імунної системи та відповідають за міжклітинні комунікації. Найбільш типовий ефект – індукція проліферації [17]. Інтерлейкіни (їх біля 20) мають порядкові номери, не відносяться до однієї підгрупи цитокінів, пов'язаних спільністю функцій. Назва “інтерлейкін” надається медіатору відповідно до критеріїв, розроблених номенклатурним комітетом Міжнародного союзу імунологічних суспільств: молекулярне клонування та експресія гена фактора, що вивчається; наявність унікальної нуклеотидної та відповідної до неї амінокислотної послідовності; отримання нейтралізуючих моноклональних антитіл; продукція клітинами імунної системи; наявність важливої біологічної функції в регуляції імунної відповіді [18, 19]. Доведено, що в регуляції перебігу ВХ активну роль відіграють певні інтерлейкіни: інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіни-4, 6, 8 (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8) [20, 21]. ІЛ-1 – прозапальний інтерлейкін широкого спектру дії, що продукується переважно макрофагами та представлений двома молекулярними формами (ІЛ-1 α та ІЛ-1 β). Він зумовлює пускові реакції імунітету; відіграє визначальну роль у розвитку запалення, відповідаючи за розвиток місцевої запальної реакції СО на рівні гострофазової відповіді; є регулятором взаємодій між імунною та нервовою системами [22]. ІЛ-8 – хемокін, що є індуктором гострої запальної реакції, викликає міграцію нейтрофілів у вогнище патогенного агенту, підвищує секреторну активність макрофагів та викликає хемотаксис еозинофілів, беручи участь у розвитку хронічного запалення [20]. ІЛ-6 – поліфункціональний інтерлейкін, що продуку-

ється переважно фібробластими та макрофагами. Бере участь у розвитку запального процесу, пригнічує утворення ІЛ- β , тому відноситься до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції [22]. ІЛ-4 володіє протизапальним ефектом, як і ІЛ-6. Синтезується Т-хелперами 2-го типу, опастими клітинами та В-лімфоцитами, стимулює В-лімфоцити, викликає проліферацію В-клітин. Продукція ІЛ-4 посилюється під впливом ІЛ-1 β [2]. Встановлено, що при ВХ, внаслідок дії вищеперерахованих інтерлейкінів, формується імунна відповідь на патогенний агент, що в результаті призводить до регенерації тканин та утворення рубця [9]. Саме порушення балансу прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, рівень їх продукції та вплив на імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми визначає вираженість та спрямованість системної запальної реакції при ВХ, що зумовлює в подальшому клінічну симптоматику і характер перебігу захворювання [23]. Порушення продукції, секреції та рецепції протизапальних цитокінів призводить до глибоких дефектів протиінфекційного захисту й поглиблює пряму пошкоджувальну дію мікроорганізмів та їх токсинів на СО. Тому, збільшення продукції прозапальних цитокінів або дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграють важливу роль у патогенезі ВХ [24]. Існує думка, що підвищена концентрація ІЛ-1 β та ІЛ-8 у СО може сприяти рецидивуванню ВХ, оскільки вони регулюють взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, що призводить до оклюзії мікроциркуляторного русла та ішемії, а відповідно – до гіпоксії та пошкодження ендотеліально-епітеліальних клітин [11]. Деякі дослідники встановили, що при ВХ, окрім місцевої реакції СО на пошкодження у вигляді підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів, спостерігається і зростання їх концентрації в сироватці крові [7], що є проявом загальної реакції.

У численних роботах було показано, що ІЛ-1 β є одним із найсильніших серед відомих інгібіторів кислотної продукції [25]. Так, в одному з досліджень [24] оцінили, що антисекреторний ефект ІЛ-1 β у 100 разів сильніший, ніж у простагландину E2 та інгібітора протонної помпи омепразолу, і у 6000 разів – ніж у циметидину [26]. Найбільш демонстративним є дослідження [22] на моделі монгольської піщанки, в ході якого було встановлено, що після інфікування Н. рулогі виникає гіпергастринемія, а через 6 і 12 тижнів у тва-

рин кислотна продукція виявляється зниженою, що супроводжується підвищенням рівня ІЛ-1 β у СО. Після проведення ін'єкції рекомбінантного антагоніста рецептора ІЛ-1 β людини показники сироваткового гастрину та кислотність шлунка повертаються до норми [6]. При хронічних рецидивуючих захворюваннях органів травлення на ранніх термінах загострення часто спостерігається підвищення концентрації ІЛ-1 β [17].

Таким чином, стає зрозумілим, що ІЛ-1 β має низку біологічних ефектів, які характеризують його як одного з найважливіших цитокінів у патофізіології гелікобактеріоза. Його прозапальні властивості сприяють захисту проти різних мікроорганізмів, а антисекреторний і цитопротективний ефекти сприяють лікуванню при інфікуванні [9]. Епідеміологічне дослідження, проведене в Хакасії, показало, що при однаковій поширеності гелікобактерної інфекції серед корінних і некорінних жителів, ВХ реєструється у два рази рідше в хакасів, ніж у європеоїдів. На підставі цих даних була висловлена гіпотеза про існування генетично-детермінованих особливостей імунної відповіді у хакасів, що визначають характер перебігу *H. pylori*-асоційованої патології [20]. Гени, що кодують ІЛ-1 β , локалізовані на хромосомі 2q13 - 21. Ген ІЛ-1 β містить 22 екзони, 20 із них альтернативні (тобто мають структурні варіанти) і 9 інтронів, з яких 8 альтернативні [9].

Генетичний поліморфізм – це нуклеотидні варіації в певній ділянці геномної послідовності включаючи вставки, делеції, однонуклеотидні делеції (Single Nucleotide Poly-morphism, SNP), що

становлять до 90% всіх варіацій геному. Найбільш вивчені біалельні поліморфізми ІЛ-1 β у позиціях -511, -31 і +3953, що є замінами єдиного нуклеотиду.

Аналіз транскрипційної активності показав, що в позиції -511 цитозин замінюється на тимін (С \rightarrow Т), а в позиції -31 тимін замінюється на цитозин (Т \rightarrow С). Отримані [26] результати дослідження поліморфізму генів ІЛ-1 β -511 показали, що у хворих на ВХ, найчастіше визначається гомозиготний генотип С/С (47,4 %), а найрідше – Т/Т-генотип (14,1 %). Поширеність генотипу С/Т має проміжне значення – 38,5 %. Серед європеоїдів домінуючим генотипом є гетерозиготний ТА-251 ІЛ-8. Другим за частотою є гомозиготний по дикому алелю генотип ТТ-251 ІЛ-8. Дещо рідше виявляється генотип АА -251ІЛ-8 [27]. Вміст генотипу АА-251 ІЛ-8 у хворих на ВХ вірогідно не відрізняється порівняно з частотою даного генотипу у здорових осіб. Алельні варіанти гена, що кодує ІЛ-8, мають кілька варіантів, які по різному впливають на експресію, а отже, і на продукцію самого інтерлейкіну [26]. Генотипи АА і ТА -251ІЛ-8 асоційовані з підвищеною продукцією цитокіну, отже, детермінують більш виражену запальну реакцію [28]. Крім того, високий рівень ІЛ-8 визначається при інфікуванні *СagA* штамми *H. pylori* [2, 25]. Поєднання *СagA* і АА -251 ІЛ-8 пов'язане з більш вираженим запаленням у СО. Разом з тим варто зауважити, що будь-який фактор, що підсилює запалення, атрофічні зміни у слизовій оболонці підвищує ризик виникнення захворювання (виразкова хвороба, хронічний гастрит) [29, 30].

Список використаної літератури

1. Chernova O.A. Genotypes of the *Helicobacter pylori* isolates and the IL-1 genes in Kazan citizens with gastric and duodenal ulcer / O.A. Chernova, E.R. Nasybullina, V.M. Chernov // *Electron. J. Biomedicine*. – 2006. – Vol.1. – P.13.
2. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и хронизация гастродуоденальных язв / Л.И. Аруин // *Клин. мед.* – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 60-63.
3. Достижения и перспективы развития детской гастроэнтерологии //Л.Н. Цветкова, В.А. Филін, Л.В. Нечаева, А.Н. Гуреев // *Вопр. дет. диетолог.* – 2009. – Т. 7. – С. 10-14.
4. Чернин В.В. Язвенная болезнь / В.В. Чернин. – Тверь: РИЦ, 2010. – 287 с.
5. Иллек Я.Ю. Иммуногенетические параметры и иммунные нарушения у детей с язвенной болезнью / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, И.Н. Сулов // *Нижегородский мед. ж.* – 2008. – № 3. – С. 25-29.
6. Chang Y.T. Association of polymorphisms of interleukin-1 beta gene and *Helicobacter pylori* infection with the risk of gastric ulcer / Y.T. Chang, M.S. Wu, C.T. Shun [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2010. – Vol. 49, № 31. – P. 531-536.
7. Агеева Е.С. Популяционные особенности ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки у хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // *Терапевт. архив.* – 2011. – Т. 83, № 2. – С. 16-19.
8. Ахметова Р.А. Хронические заболевания органов пищеварения у детей в сельской местности и в городе с развитой химической и биотехнологической промышленностью: автореф. дис...д-ра мед. наук. – М., 2004. – 41 с.
9. Garcia-Gonzalez M.A. The polymorphic IL-10 and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer / M.A. Garcia-Gonzalez, A. Lanas, S. Santolaria [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2011. – Vol. 125, № 3. – P. 368-371.
- 10.

- Безус Е.В. Иммуногенетические параметры и коррекция иммунных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. – Оренбург, 2008. – 19 с. 11. Лычкова А.Э. Цитокиновый профиль при экспериментальной язве желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Э. Лычкова, Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова // Эксперим. и клин. гастроэнтеролог. – 2010. – № 2. – С. 30-32. 12. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Т.Е. Помыткина // Казанский мед. ж. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 893-897. 13. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО “Издательство Фолиант”, 2008. – 552 с. 14. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17. 15. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е.А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48-51. 16. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. / T. Furuta, E.M. El-Omar, F. Xiao [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 123. – P. 92-105. 17. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с. 18. Ахмедов В.А. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / В.А. Ахмедов, М.А. Критевич, В.А. Остапенко // Эксперим. и клин. гастроэнтеролог. – 2010. – № 2. – С. 37-39. 19. Соколова В.Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Соколова // Язвенная болезнь: матер. науч.-практ. конф. – М., 2012. – С. 66. 20. Агеева Е.С. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 ИЛ6 и T-251A ИЛ8 с язвенной болезнью у Хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Иммунология. – 2010. – № 3. – С. 131-133. 21. Агеева Е.С. Ассоциация полиморфных маркеров 251 T>A гена IL-8 с язвенной болезнью у хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Молекулярная мед. – 2011. – № 2. – С. 17-22. 22. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8 and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea / J.M. Kang, N. Kim, D.H. Lee [et al.] // J. Clin. Gastroenterology. – 2009. – Vol. 43, № 5. – P. 420-428. 23. Сорокман Т.В. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.С. Куцобіна // Здоровье ребенка. – 2010. – №1 (22). – С. 12-15. 24. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy / T. Furuta, N. Shirai, F. Xiao [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 22-30. 25. Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Эксперим. и клин. гастроэнтеролог. – 2010. – № 2. – С. 33-34. 26. Hwang I.R. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in *Helicobacter pylori* infection / I.R. Hwang, T. Kodama, S. Kikuchi // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 123. – P. 1793-1803. 27. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 5. – С. 10. 28. Маянская Н.Н. Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-1 β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности / Н.Н. Маянская, С.Д. Маянская, Н.Ф. Яковлева // Казанский мед. ж. – 2008. – Т. 89, № 4. – С. 395-402. 29. Анализ вклада гена -251 T>A ИЛ-8 в генетическую предрасположенность язвенной болезни у хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Интышев, А.А. Сморгова // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: тр. Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2009. – С. 24-27. 30. Агеева Е.С. Роль нарушений системы цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, В.М. Интышев // Бюлл. Сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 5.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И СВЯЗЬ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Резюме. Проанализированы данные научной литературы о роли и влияния интерлейкинов в развитии и течении язвенной болезни.

Ключевые слова: язвенная болезнь, интерлейкины.

INTERLEUKINS, THEIR GENETIC POLYMORPHISMS AND RELATIONS WITH DUODENAL ULCER

Abstract. The data of the scientific literature concerning the role and impact of interleukins in the development and course of peptic ulcer are analyzed.

Key words: ulcer, interleukins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 27.01.2014 р.
Рецензент – проф. Федів О.І. (Чернівці)