

РОЛЬ ТН 17 ЛИМФОЦИТОВ В ИНДУКЦИИ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Валеева А.Р., Скороходкина О.В.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», г.Казань

THE ROLE OF TH17 CELLS IN INDUCTION OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Valeeva A.R., Skorokhodkina O.V.

FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, SAIH Republican clinical hospital MOH ROT, Kazan

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из наиболее серьёзных проблем в современной гастроэнтерологии. В структуре болезней желудочно-кишечного тракта по тяжести течения заболевания, частоте осложнений и летальности ВЗК, по-прежнему, занимают весьма значимое место. Кроме того, следует отметить, что в настоящее время отмечается ежегодный рост заболеваемости ВЗК в различных регионах мира, а высокая частота заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста обуславливает социальную значимость этой патологии [1,2]. Согласно данным современной литературы, ЯК является аутоиммунным заболеванием, поражающим желудочно-кишечный тракт, однако в настоящее время, несмотря на многочисленные исследования в этой области, аутоантигены, индуцирующие аутоиммунный процесс, остаются неизвестными. Таким образом, несмотря на многолетнюю историю изучения вопроса, патогенез ВЗК до сих пор раскрыт недостаточно [2]. Традиционно принято считать, что первично в патогенезе ЯК ключевую роль играют Т-хелперы 2 типа. Однако, в последнее время в исследованиях преимущественно зарубежных авторов, в патогенезе ВЗК была показана роль и Т-хелперов 17 типа (Th17), а также секретируемых ими цитокинов [3]. В частности, было продемонстрировано, что Th 17 массивно инфильтрируют ткань кишечника у пациентов с ВЗК и в процессе активации секретируют

интерлейкин (ИЛ)-17А и другие цитокины, которые усиливают воспалительный процесс. Так, в исследовании Jiang W and others [4] указывается, что количество Th 17 типа и экспрессия ассоциированных с ними ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 значительно повышены у пациентов с активным течением ВЗК по сравнению с контролем. Кроме того, экспериментальные данные показали, что данные клетки имеют функциональную пластичность, трансформируясь либо в продуцирующие интерферон- γ (ИФН- γ) Th1 типа (под воздействием ИЛ-12 и 23), либо в регуляторные Т-лимфоциты (под воздействием цитокина ТФР- β 1) [3]. Таким образом, Th17 лимфоциты и ассоциированные с ними цитокины могут вносить существенный вклад в формирование аутоиммунного воспаления при ЯК и приводить в конечном итоге к повреждению слизистой оболочки кишечника.

Цель: Проанализировав уровень цитокинов, секретируемых Th17 лимфоцитами, в сыворотке крови больных с ЯК, охарактеризовать их функциональную активность, как в стадии обострения, так и период ремиссии заболевания.

Методы: Уровень секретируемых Th17 лимфоцитами цитокинов ИЛ- 17А и F, 21, 22, а также уровень ИЛ- 23, 10, 1b, 6 исследовались в сыворотке крови 48 больных с ЯК в стадии обострения заболевания, а также у 20 больных в период ремиссии с помощью метода мультиплексного анализа (Bio-Rad Hercules, USA). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0, применялись

непараметрические методы описательной статистики (метод Манна-Уитни). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев.

Результаты: Анализ полученных результатов показал достоверное увеличение уровня ИЛ-17А и ИЛ-21 у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. Так, в период обострения ЯК уровень ИЛ-17А достигал 15 пг/мл [12,11; 23,38], а в ремиссии – 14,68 пг/мл [11,29; 17,19], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 7,36 пг/мл [5,18; 8,06], ($p=0,00007$; $0,00029$ соответственно). Аналогичные закономерности отмечены и в отношении уровня ИЛ-21, значения которого в обострении ЯК соответствовали 156,51 пг/мл [133,44; 233,53], а в период ремиссии 144,02 пг/мл [133,44; 154,43], что также достоверно выше по сравнению с группой контроля (98,31 пг/мл [89,14; 124,86], $p=0,00077$; $0,0054$ соответственно). Также выявлено, что при обострении заболевания уровни ИЛ-17F (136,5 пг/мл [68,25; 228,185]) и ИЛ-22 (3,76 пг/мл [1,5; 5,83]) оказались выше в сравнении с группой контроля (48,7 пг/мл [38,7; 87,6]; 2,6 пг/мл [1,7; 3,2], соответственно), однако достоверной разницы по указанным цитокинам нами не отмечено ($p=0,06$; $0,172$, соответственно). Увеличение уровня обсуждаемых цитокинов может указывать на повышение функциональной активности Th17, что в свою очередь свидетельствует об аутоиммунном характере воспаления. Следует отметить, что уровень ИЛ-23, направляющего дифференцировку Th17, также имел тенденцию к повышению, как в случае обострения, так и в ремиссии заболевания и достигал значений 258,4 пг/мл [55; 367,49] и 244,93 пг/мл [200,26; 301,93], соответственно, хотя и не имел достоверной разницы по сравнению с группой контроля (124,3 пг/мл [107,9; 296,04]; $p=0,48$; $0,098$, соответственно). Кроме того, только в период ремиссии ЯК нами отмечено достоверное увеличение уровня ИЛ-10 до 27,99 пг/мл [17,53; 33,55], значения которого в контрольной группе не превышали 4,36 пг/мл [3,26; 15,25], ($p=0,0046$). В то же время, в период обострения заболевания уровень ИЛ-10 достоверно не отличался от группы контроля (21,93 пг/мл [3,61; 35,35], $p=0,065$). ИЛ-10, являясь основным противовоспалительным цитокином, характеризует активность регуляторных Т-лим-

фоцитов, ингибирующих аутоиммунное воспаление. Помимо этого, нами проведен анализ уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1b и ИЛ-6. Анализ показал, что уровень ИЛ-1b был достоверно выше как в период обострения, так и в стадии ремиссии заболевания. Так, уровень ИЛ-1b в период обострения достигал 3,66 пг/мл [2,84; 4,62], а в ремиссии – 2,84 пг/мл [2,51; 3,17], в то время как в контрольной группе показатели составили 1,57 пг/мл [1,4; 2,35] ($p=0,0007$, $p=0,008$, соответственно). В то же время, значения ИЛ-6 достоверно не отличались от группы контроля (94,6 пг/мл [79,4; 126,5]) как в период обострения, так и в стадии ремиссии ЯК (43,2 пг/мл [32,4; 128,35], 28,9 пг/мл [21,6; 59,95]; $p=0,033$; $0,001$, соответственно).

Заключение: Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы:

1) Увеличение уровней ИЛ-17А, 17F, 21, 22 косвенно указывают на повышение функциональной активности Th17, что свидетельствует об их участии в патогенезе аутоиммунного воспаления при ЯК;

2) Наиболее значимые изменения среди всех исследуемых цитокинов Th17 лимфоцитов, зафиксированы для ИЛ-17А и ИЛ-21, уровень которых возможно рассматривать как маркер активности воспалительного процесса при ЯК;

3) Таким образом, приведённые данные позволяют заключить, что роль Th17 лимфоцитов значима в индукции аутоиммунного воспаления при ЯК как при обострении, так и в ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа. - 2008. - 754 с.
2. Marchal J, Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease //In Inflammatory bowel disease. Ed. Satsangi J, Sutherland L – Churchill-Livingstone. – 2003. – P.17-28.
3. Galvez J. Role of Th17 cells in the Pathogenesis of Human IBD //ISRN Inflamm. - 2014 March 25.
4. Jiang W and others. Elevated levels of Th17 cells and Th 17-related cytokines are associated with disease activity in patients with IBD //Inflamm.Res. - 2014 August 18.