

# РОЛЬ ЦИТОКИНОВ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Скороходкина О.В., Валеева А.Р.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

## THE ROLE OF CD4+ LYMPHOCYTES IN PATHOGENESIS OF IMMUNE INFLAMMATION IN ULCERATIVE COLITIS

Skorokhodkina O.V., A. R. Valeeva

FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к основным нозологическим формам которых относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. Ежегодный рост заболеваемости в различных регионах мира среди лиц, прежде всего трудоспособного возраста, обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [1]. Патогенез заболевания довольно сложный, многофакторный, и в настоящее время полностью не раскрыт. Тем не менее, многочисленные исследования различных авторов, проведенные в последнее время, указывают на аутоиммунный генез формирования воспалительной реакции в стенке кишечника при ВЗК. И хотя этиология заболевания до конца не известна, существует гипотеза о роли кишечной микробиоты, выступающей в качестве возможного аутоантигена у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к ВЗК [2]. Традиционно принято считать, что первично в патогенезе ЯК ключевую роль играют лимфоциты Т-хелперы 2 типа (Th2) [3]. В то же время в исследованиях преимущественно зарубежных авторов, в патогенезе ВЗК была показана и роль другой адаптивной субпопуляции лимфоцитов - Th17, а также секретируемых ими цитокинов [4,5]. Так, например, в исследовании Jiang W и соавт. (2014) показано повышенное содержание Th17 и ассоциированных с ними цитокинов в слизистой оболочке кишечника при ВЗК, что кроме того, коррелировало и с активностью заболевания [6].

Новым направлением в изучении патогенеза ВЗК является обсуждение вклада в формирование аутоиммунного воспаления при ЯК и БК врожденных лимфоидных клеток (ВЛК). Известно, что ВЛК происходят из общего с другими лимфоцитами лимфоидного предшественника, и могут дублировать фенотип и функции CD4+ Т-лимфоцитов, однако не имеют на своей мембране антиген-распознающего рецептора, в связи с чем их относят к клеткам врожденного иммунитета [7]. В настоящее время выделяют врожденные лимфоидные клетки трех типов: ВЛК1, ВЛК2, ВЛК3, отличающихся секрецией определенных цитокинов и транскрипционных факторов. Так, ВЛК 1 типа характеризуются преимущественной секрецией IFN $\gamma$ , ВЛК 2 типа секретируют IL5 и IL13, а ВЛК 3 типа - IL17 и IL22 [8]. Следует отметить, что ВЛК сохраняют определенную степень пластичности и могут трансформироваться из одного типа в другой в зависимости от воздействия факторов окружающей среды, а также некоторых цитокинов [9]. К настоящему времени в исследованиях различных авторов приводится все больше сведений, указывающих на значимую роль ВЛК в формировании аутоиммунного воспаления при ВЗК. Так, в исследованиях Bernink JH и соавт. (2013) было обнаружено преобладание преимущественно ВЛК 1 типа в пораженной слизистой оболочке кишечника у пациентов с БК. Аналогичные результаты были получены и в моделях колита у мышей [10]. Авторами подчеркивается, что данные клетки могут вносить свой дополнительный вклад в формирование

патологической реакции при ВЗК посредством продукции провоспалительного цитокина IFN $\gamma$ , который активно ими секретируется в процессе активации [10,11]. Кроме того, Gérard Eber и соавторы (2015) отмечают аккумуляцию активированных IL23 ВЛК в стенке толстой и тонкой кишки пациентов с болезнью Крона [8]. Таким образом, ВЛК наряду с адаптивными субпопуляциями CD4+Т-лимфоцитов могут играть важную роль в формировании хронического воспаления при ВЗК. Цель исследования: Охарактеризовать функциональную активность Th2, Th17 лимфоцитов, а также врожденных лимфоидных клеток по исследованию уровня секретируемых ими цитокинов в сыворотке крови больных с ЯК в стадии обострения и ремиссии заболевания. Методы исследования: Уровень цитокинов IL4, IL17A, IL21, IL22, IFN $\gamma$  исследовался в сыворотке крови 48 больных с ЯК в стадии обострения заболевания, а также у 20 больных в стадии 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 исследования: Анализ полученных результатов показал достоверное увеличение уровня IL4 у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. Так, в период обострения ЯК уровень ключевого цитокина Th2-лимфоцитов IL4, достигал 3,23 пг/мл [2,18;5,02], а в ремиссии - 3,42 пг/мл [2,8;4,18], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 1,87 пг/мл [1,4;3,2], ( $p=0,002$ ;  $0,009$  соответственно). Повышение уровня данного цитокина указывает на наличие повышенной функциональной активности Th-2 лимфоцитов у больных ЯК, что в целом соответствует общепринятым данным. Кроме того, нами было выявлено достоверное увеличение уровня IL17A и IL21 у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. В период обострения ЯК уровень IL17A 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 IL21, 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 было выявлено, что при обострении заболевания уровень IL22 (3,76 пг/мл [1,5;5,83]) оказался выше в сравнении с группой контроля (2,6 пг/мл [1,7;3,2], соответственно), однако достоверной разницы по данному цитокину нами не отмечено ( $p=0,172$ ). Увеличение уровня обсуждаемых цитокинов может указывать на повышение функциональной активности Th17, что в свою очередь свидетельствует об аутоиммунном характере воспаления. Кроме того, в нашем исследовании было показано достоверное увеличение уровня IFN $\gamma$  у пациентов как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. Так, в период обострения заболевания уровень IFN $\gamma$  достигал 176,15 пг/мл [65,15;359,84], а в ремиссии - 42,6 пг/мл [29,4;64,45], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 16,5 пг/мл [12,3;23,2], ( $p=0,00107$ ;  $0,0118$  соответственно). Значимое повышение уровня IFN $\gamma$ , который, как нами ранее упоминалось, преимущественно секретируется ВЛК 1 типа, вероятно, может указывать на их повышенную функциональную активность у пациентов с ЯК, что в целом соответствует данным и других авторов [10,11]. Выводы: Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы: Увеличение уровней цитокинов IL4, IL17A, IL21, IL22 у больных ЯК косвенно указывает на повышение функциональной активности соответственно Th2, Th17 субпопуляций лимфоцитов и их участия в патогенезе хронического аутоиммунного воспаления как при обострении, так и в ремиссии заболевания. Увеличение уровня IFN $\gamma$  косвенно может свидетельствовать о повышении функциональной активности врожденных лимфоидных клеток 1 типа. Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что роль Th2, Th17 лимфоцитов, а также врожденных лимфоидных клеток значима в индукции и поддержании хронического иммунного воспаления при ЯК как при обострении, так и в период ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство // Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease // *N Engl J Med.* 2009; 361:2066–78. doi:10.1056/NEJMra0804647
3. Geremia A. and Arancibia-Carcamo CV. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Inflammation // *Front. Immunol.* 2017 ; 8:1296. doi: 10.3389/fimmu.2017.01296
4. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 ; 6:223–37. doi:10.1586/egh.11.107
5. Galvez J. Role of Th17 cells in the Pathogenesis of Human IBD // *ISRN Inflamm.* 2014 March 25
6. Jiang W, Su J, Zhang X, Cheng X, Zhou J, Shi R, Zhang H. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease // *Inflamm Res.* 2014 August 18
7. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells // *Nature.* 2015; 517:293–301. doi:10.1038/nature14189.
8. Gérard Eber, Marco Colonna, James P. Di Santo, Andrew N.J. McKenzie. Innate Lymphoid Cells: a new paradigm in immunology // *Science.* 2015 May 22; 348(6237): aaa6566. doi:10.1126/science.aaa6566
9. Bernink JH, Krabbendam L, Germar K, de Jong E, Gronke K, Kofoed-Nielsen M, et al. Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(1) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria // *Immunity.* 2015;43:146-60
10. Bernink JH, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues // *Nat Immunol.* 2013; 14:221
11. Fuchs A, et al. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN-gamma-producing cells // *Immunity.* 2013; 38:769

## ИММУННЫЙ МОНИТОРИНГ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ХИМИЧЕСКИМ ПРОИЗВОДСТВАМ: ПРИОРИТЕТЫ ВЫБОРА ПАРАМЕТРОВ

Трошина В. В.<sup>1,3,4</sup>, Намазова-Баранова Л. С.<sup>1,2</sup>, Зокиров Н. З.<sup>3,4</sup>, Тараканова С. Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>2</sup> ФГАУ НМИЦЗД Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>3</sup> ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России

## IMMUNE MONITORING OF CHILDREN LIVING IN AREAS ADJACENT TO SPECIALIZED CHEMICAL INDUSTRIES: PRIORITIES FOR SELECTING PARAMETERS

V. V. Troshina<sup>1,3,4</sup>, N. Z. Zokirov<sup>3,4</sup>, L. S. Namazova-Baranova<sup>1,2</sup>, S. Y. Tarakanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University Of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> FSAI “National Medical Research Center of Children’s Health” Of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>3</sup> FSBI “Central Children’s Clinical Hospital” of the FMBA of the Russian Federation

<sup>4</sup> “Institute of advanced qualification” of the FMBA of the Russian Federation

**А**ктуальность. Известно, что воздействие химических факторов, поступающих из среды обитания отрицательно влияет на здоровье детского населения. На примере многих регионов Российской Федерации показано, что сочетанные антропогенные нагрузки на детский

организм проявляются увеличением частоты аллергических болезней, высокой частотой повторяющихся респираторных инфекций и иммунопатологических синдромов. [5,12] Проблема рецидивирующих респираторных инфекций у детей, непосредственно связанная с состояни-