

ИЗМЕНЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Матвеева Л. В., Мосина Л. М.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск

Матвеева Любовь Васильевна

430017, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Лямбирское шоссе, д. 19, кв. 27.

Тел. 8 (927) 640-78-23

E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью, раком желудка сывороточные концентрации интерлейкина-17 и его взаимосвязи с клинико-морфологическими и серологическими показателями.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 156 пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны. Диагностический упор был сделан на иммуноферментный метод с определением в сыворотке крови количества интерлейкина-17, пепсиногена-I, — II, суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori*.

Результаты. У обследованных пациентов выявлены изменения концентрации интерлейкина-17, коррелирующие со стадией атрофии слизистой оболочки желудка, опухолевого процесса, уровнем пепсиногенов, антител к *Helicobacter pylori*.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать использование интерлейкина-17 в серологической дифференциальной диагностике заболеваний гастродуоденальной зоны.

Ключевые слова: интерлейкин-17; хронический гастрит; рак желудка

SUMMARY

The purpose of the study — identify on patients with chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer, serum concentrations of interleukin-17 and its relationship to clinical and morphological and serological characteristics.

Material and methods. A comprehensive survey of 156 patients with diseases gastroduodenal zone.

Diagnostic emphasis was placed on ELISA method as defined in the serum of IL-17, pepsinogen-I, — II, total antibodies to CagA *Helicobacter pylori*.

Results. In studied patients revealed changes in the concentration of interleukin-17 correlate with the stage of atrophy of the gastric mucosa, tumor, level of pepsinogen, antibodies to the *Helicobacter pylori*.

Conclusion. The data obtained allow to recommend the use of interleukin-17 in serological differential diagnosis of diseases gastroduodenal zone.

Keywords: interleukin-17; chronic gastritis; gastric cancer

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка населения Республики Мордовия, как и России в целом, остается достаточно высокой; смертность от рака желудка по-прежнему занимает 2-е место среди онкозаболеваний. Известно, что иммунные изменения могут как приводить к развитию заболеваний, способствовать прогрессированию и хронизации патологического процесса, так и восстанавливать

нарушенные функции организма, активировать его защитный потенциал.

В 2003 году был открыт новый тип Т-хелперов (Th), продуцирующих интерлейкин-17 (IL-17) — Th-17, дифференцирующийся независимо от Th-1, Th-2 под действием IL-23 и IL-1 [1; 2]. В настоящее время выделено семейство интерлейкина-17, включающее 6 гомологичных полипептидов (A, B, C, D, E, F) с остатками цистеина, формирующего внутримолекулярные дисульфидные связи [2; 3]. Рядом ученых



показано, что IL-17 участвует в развитии воспаления и противоинфекционной защите кожи и слизистых оболочек, вызывая экспрессию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов в эндотелиальных и эпителиальных клетках [1–4], дефицит IL-17A приводит к увеличению бактериальной нагрузки [3]. В то же время IL-17 может способствовать опосредованному фактором роста эндотелия сосудов ангиогенезу путем повышения митогенной активности эндотелиоцитов сосудов [5; 6]. У больных раком желудка был выявлен полиморфизм нуклеотидов в гене IL-17A, более тесно коррелирующий с кишечным типом. У обладателей IL-17A/G-197A-аллели определены повышенный риск развития атрофии и положительная связь с воспалением слизистой оболочки желудка (СОЖ) [7]. У больных с распространенным раком желудка отмечено увеличение доли Th-17 в периферической крови по сравнению с пациентами на ранней стадии [8]. Приведенные научные данные требуют комплексного определения количества IL-17 у больных с разными нозологическими формами заболеваний гастродуоденальной зоны.

Цель исследования — определить у больных хроническим гастритом, язвенной болезнью, раком желудка сывороточные концентрации интерлейкина-17 и его взаимосвязи с клинико-морфологическими и серологическими показателями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное (эзофагогастродуоденоскопия) обследование 156 пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Саранска с заболеваниями гастродуоденальной зоны.

Больные хроническим гастритом (мужчины — 53,7%, женщины — 46,3%) в зависимости от стадии атрофии, выявленной морфологически, и нарушения желудочной секреции были разделены на группы: 1-я группа — 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом с сохраненной секреторной функцией, 2-я группа — 40 больных хроническим атрофическим гастритом с нарушением желудочной секреции. Средний возраст обследуемых составил $42,6 \pm 8,1$ года. Длительность заболевания в среднем — $12,4 \pm 4,5$ года.

Пациенты с обострением язвенной болезни желудка (мужчины — 57,5%, женщины — 42,5%) были объединены в 3-ю группу ($n = 42$). Средний возраст больных составил $52,5 \pm 10,1$ года, длительность заболевания — $16,4 \pm 8,6$ года.

Среди 32 больных раком желудка (4-я группа), проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2010–2011 гг., мужчин было 23 (71,9%), женщин — 9 (28,1%). Средний возраст больных составил $57,7 \pm 3,9$ года. II стадия опухолевого процесса была определена у 7 пациентов (21,9%), III — у 12 (37,5%), IV — у 13 (40,6%). При гистологическом исследовании

в 87,5% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки, в 12,5% — перстневидноклеточный рак.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых жителей г. Саранска, подобранных по принципу случайной выборки, не имеющих на момент обследования клинических и анамнестических признаков гастро- и онкопатологии. Контрольная и группы сравнения по полу и возрасту достоверно не отличались.

Кровь на иммунологическое обследование забиралась до проведения оперативного вмешательства при получении информированного согласия в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20–25 °C). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше –20 °C до комплектации, необходимой для заполнения микропланшета тест-системы для иммуноферментного анализа.

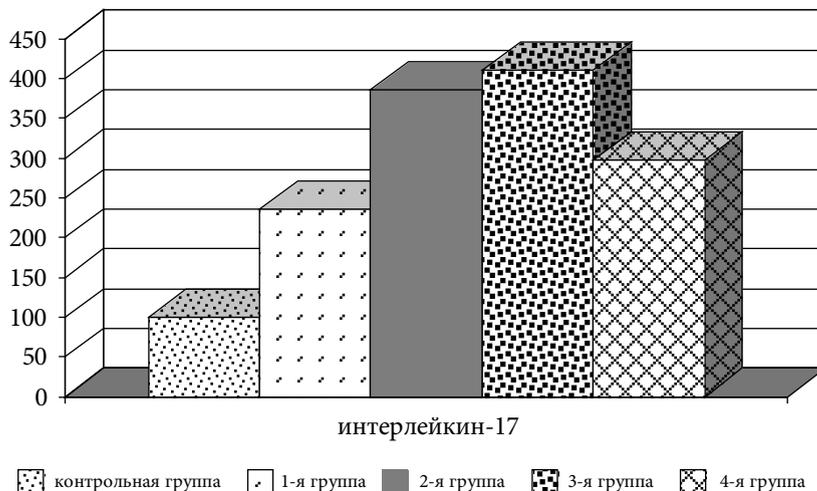
Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли уровни IL-17, пепсиногена (PG) — I, — II, суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), следуя приложенным инструкциям. Фирмой-производителем рекомендовано считать нормальной концентрацию IL-17 в сыворотке крови в пределах 0–5 пг/мл, PG-I — 40–130 мкг/л, PG-II — 4–22 мкг/л. Интерпретация результатов по уровню антител к CagA *H. pylori* предусматривала отрицательный, сомнительный (титр < 1:5), слабоположительный (1:5), положительный (1:10–1:20) и сильноположительный (1:40–1:80) результат.

Статистическую обработку полученных результатов обследования проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ *Microsoft Excell 7.0* с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по критерию Стьюдента — t и степени вероятности — p . Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Корреляция оценивалась в зависимости от знака (+) или (–) как положительная или отрицательная соответственно, сила взаимосвязи — по величине коэффициента: при $r < 0,19$ — очень слабая; при $r = 0,2–0,29$ — слабая; при $r = 0,3–0,49$ — умеренная; при $r = 0,5–0,69$ — средняя; при $r > 0,7$ — сильная. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась сравнением его с величиной средней ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество IL-17 в сыворотке крови обследованных пациентов (табл. 1) достоверно повышалось относительно средних значений контрольной группы во всех группах сравнения (рис. 1).

PG-II и была взаимосвязана со стадией атрофии СОЖ ($r = 0,240, p > 0,05$). Максимальное число лиц с повышенным количеством данного интерлейкина, равно как и наибольшая средняя концентрация, определено в 3-й группе. Выявленные изменения сочетались с положительными титра-



Уровень интерлейкина-17 у обследованных лиц (%)

Значения обследованных лиц контрольной группы приняты за 100%;

* — статистически значимые изменения при сравнении с контрольной группой.

Концентрация IL-17 > 5 пг/мл определена у 65,4% больных: у 42,9%, 75%, 78,6%, 65,6% пациентов 1–4-й групп соответственно. Наименьший уровень исследуемого цитокина отмечался у больных хроническим неатрофическим гастритом, что отражало минимальную (относительно других групп) выраженность воспалительного процесса в СОЖ. Во 2-й группе сывороточная концентрация IL-17 нарастала пропорционально уровню

ми суммарных антител к CagA *H.pylori* (у 47,6% — 1:20, у 31% — 1:40), свидетельствующими о высокой обсемененности СОЖ *H.pylori* [9], и имели позитивное значение. Ранее установлено, что IL-17 способствует развитию адекватного противoinфекционного ответа за счет индукции секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и привлечения в очаг нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических CD8+ лимфоцитов [3]. Имеются

Таблица 1

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ($M \pm M$)					
Показатель	Группа обследованных лиц				
	контрольная	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Интерлейкин-17, пг/мл	2,8 \pm 0,6	6,61 \pm 1,2, $p_k < 0,01$	10,8 \pm 2,03, $p_k < 0,001$	11,5 \pm 1,7, $p_k < 0,001, p_1 < 0,05$	8,34 \pm 1,5, $p_k < 0,001$

Примечание: статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой — p_k , относительно 1-й группы больных — p_1 .

Таблица 2

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ				
Показатели	Интерлейкин-17			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Пепсиноген-I	-0,119	-0,210	-0,423**	-0,452**
Пепсиноген-II	0,310*	0,412**	-0,315*	-0,506**
Титр суммарных антител к CagA <i>Helicobacter pylori</i>	0,321*	0,354*	0,488**	0,575**

Примечания: * — статистически значимая корреляция при $p < 0,05$, ** — высокая значимая корреляция при $p < 0,01$.



также данные о стимуляции интерлейкином-17 выработки защитного простагландина E2, снижающего кислотообразование, повышающего продукцию слизи и бикарбонатов в СОЖ [2; 3; 9]. Увеличение уровня IL-17, наблюдаемое в 4-й группе, взаимосвязанное со стадией опухолевого процесса ($r = 0,385, p < 0,05$), может активировать неоангиогенез и тем самым способствовать метастазированию опухоли.

При оценке взаимосвязи исследуемых показателей выявлены статистически значимые корреляционные зависимости, определяющиеся нозологической формой заболевания (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский, С.А. Th-17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С.А. Кетлинский // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 3–15.
2. Кологривова, И.В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа / И.В. Кологривова, Е.Н. Кологривова, Т.Е. Сулова // Бюлл. сибир. мед. — 2011. — № 4. — С. 93–98.
3. Iwakura, Y. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members / Y. Iwakura, H. Ishigame, S. Saijo, S. Nakae // Immunity. — 2011. — Vol. 34. — S. 149–162.
4. Белова, О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О.В. Белова, В.Я. Арион, В.И. Сергиенко // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2008. — № 1. — С. 41–55.
5. Numasaki, M. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth / M. Numasaki, J. Fukushi, M. Ono et al. // Blood. — 2003. — Vol. 101, No. 7. — S. 2620–7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения сывороточной концентрации интерлейкина-17 у обследованных больных определяются характером и степенью поражения желудка, выраженностью воспалительных и атрофических процессов в слизистой оболочке. Выявленные корреляционные зависимости уровня IL-17 и пепсиногенов, титра антител к *Helicobacter pylori*, стадии атрофии, опухолевого процесса позволяют рекомендовать использование данного цитокина в серологической дифференциальной диагностике заболеваний гастродуоденальной зоны.

6. Takahashi, H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells / H. Takahashi, M. Numasaki, M. T. Lotze, H. Sasaki // Immunol. Lett. — 2005. — Vol. 98, No. 2. — S. 189–193.
7. Shibata, T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata, T. Tahara, I. Hirata, T. Arisawa // Hum. Immunol. — 2009. — Vol. 70, No. 7. — S. 547–551.
8. Zhang, B. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer / B. Zhang, G. Rong, H. Wei et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — Vol. 374, No. 3. — S. 533–7.
9. Соколова, Г.Н. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка / Г.Н. Соколова, В.Б. Потапова. — М.: Анахарсис, 2009. — 328 с.