

ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

I. Alrhaya
K. Krasnoglazova
O. Radaeva
M. Iskandyarova
A. Gurbanov
E. Negodnova
V. Ereemeev

Summary. Inflammatory bowel diseases include ulcerative colitis and Crohn's disease. They form a group of chronic gastrointestinal diseases of unclear etiology. The etiopathogenesis of these diseases is multifactorial. It is believed that the development of inflammatory bowel diseases is influenced by complex interactions of genetic, bacterial, environmental factors and disorders of the immune mechanisms of the intestine. Cytokines play an important role in inflammatory processes as signaling molecules of cells that control inflammation and the pathogenesis of ulcerative colitis, performing various functions such as the production of inflammatory mediators and activation of inflammatory pathways. As a result, cytokines are directly responsible for epithelial damage, intestinal barrier defect, and tissue damage.

Keywords: cytokines, inflammatory bowel diseases, interleukin, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Алрхаиа Ислам

Аспирант, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»,
mariademyashkina@yandex.ru

Красноглазова Ксения Александровна

Ассистент, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Радаева Ольга Александровна

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Искандярова Мария Сергеевна

Старший преподаватель,

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Гурбанов Александр Владимирович

Клинический ординатор,

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Негоднова Елена Валерьевна

Старший преподаватель,

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Еремеев Виталий Викторович

Аспирант, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Аннотация. Воспалительные заболевания кишечника включают язвенный колит и болезнь Крона. Они составляют группу хронических желудочно-кишечных заболеваний неясной этиологии. Этиопатогенез этих заболеваний кишечника влияют сложные взаимодействия генетических, бактериальных и экологических факторов, а также нарушения иммунных механизмов кишечника. Цитокины играют важную роль в воспалительных процессах как сигнальные молекулы клеток, управляющие воспалением и патогенезом язвенного колита, выполняя различные функции, такие как выработка медиаторов воспаления и активация воспалительных путей. Как следствие, цитокины несут прямую ответственность за повреждение эпителия, дефект кишечного барьера и повреждение тканей.

Ключевые слова: цитокины, воспалительные заболевания кишечника, интерлейкин, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические рецидивирующие заболевания желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся различной степенью поражения кишечника [1, 2]. Две основные формы ВЗК — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — отличаются важными клиническими и патологоанатомическими характеристиками и представляют собой самостоятельные заболевания, требующие разных терапевтических подходов. Точная причина ВЗК остается неизвестной, поэтому этиологического лечения не существует. Общепризнано, что как при БК, так и при ЯК патологический процесс обусловлен избыточным иммунным ответом на антигены резидентной флоры, возникающим у генетически предрасположенных лиц в результате действия многих факторов внешней

среды [3–5]. Тем не менее, ВЗК являются чрезвычайно гетерогенными заболеваниями, и понимание того, какой воспалительный путь действует в определенные моменты времени у одного пациента, может помочь предсказать течение заболевания и способствовать целенаправленному лечению. Иммунофенотипирование клеток слизистой оболочки во многом помогло идентифицировать ключевых участников патологического процесса и способствовало установлению того, как медиаторы воспаления, такие как цитокины, приводят к реализации основных иммунологических этапов патогенеза в воспаленной ткани пациентов с ВЗК.

Цитокины представляют собой более 250 растворимых низкомолекулярных белков или гликопротеинов,

которые регулируют различные биологические активности иммунной системы как в норме, так и при патологии. Перечень «провоспалительных» и «противовоспалительных» цитокинов не совсем однозначен, учитывая, что один и тот же цитокин может оказывать различное влияние на конкретную иммунную функцию в зависимости от анализируемого контекста. Эта статья представляет собой обзор цитокинов и связанных с ними сигнальных путей при ВЗК. Поскольку область исследования обширна, обзор не может быть всеобъемлющим. Вместо этого он предоставляет собой избранную информацию, которая считается необходимой для оценки потенциального участия таких молекул в патогенезе ВЗК.

В кишечнике пациентов с ВЗК многие иммунные и неиммунные клетки продуцируют широкий спектр цитокинов, которые способствуют либо усилению, либо ослаблению продолжающегося воспаления слизистой оболочки. Профиль воспалительных цитокинов, продуцируемых у пациентов с ВЗК, отличается от профиля, наблюдаемого при ЯК, что позволяет предположить, что индукторы таких иммунных ответов различны при этих двух заболеваниях.

Болезнь Крона представляет собой Т-хелпер 1 (Th)1-опосредованную патологию с повышенной выработкой интерферона (IFN)- γ и повышенным содержанием транскрипционного фактора T-bet, способствующим дифференцировке клеток Th1 [6, 7]. Напротив, в слизистой оболочке ЯК наблюдается повышенная выработка цитокинов, связанных с Th2 (т.е. IL-5, IL-13) и Th9 (т.е. IL-9) [7–9].

Провоспалительные цитокины

Роль провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях кишечника заключается в иницировании, усилении и поддержании воспалительного процесса. К ним относятся: IL-1, -6, -17, -18, -23 [10]. Установлено, что чрезмерная экспрессия IL-1 β , TNF и IL-6 ограничивается зоной воспаления слизистой оболочки и коррелирует с активностью заболевания и уровнем СРБ у пациентов с ВЗК.

Интерлейкин 1 (IL-1) представляет собой семейство цитокинов, включающее более 10 молекул. IL-1 — один из основных регуляторов воспалительной реакции, секретируемый преимущественно моноцитами и макрофагами различных тканей в ответ на взаимодействие с липополисахаридом бактериальной стенки [11]. IL-1 стимулирует Т-лимфоциты к синтезу других провоспалительных цитокинов, влияет на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, а также стимулирует высвобождение факторов роста и хемотаксических факторов, индуцируя тем самым миграцию иммунных клеток в слизистую оболочку кишечника и поддерживая местный воспалительный процесс [12]. В то же время он оказыва-

ет системное действие, вызывая повышение температуры тела и усиление продукции белков острой фазы.

IL-6 представляет собой типичный провоспалительный цитокин, вырабатываемый главным образом макрофагами и секретируемый во время острой фазы воспалительного ответа. У пациентов с ЯК увеличение уровня IL-6 было обнаружено в сыворотке крови и биоптатах тканей толстой кишки [13]. IL-6 играет значительную роль в процессе передачи сигналов путем связывания с растворимым рецептором IL-6 (sIL-6R). Комплекс IL-6/sIL-6R стимулирует клетки к экспрессии белка gp130 на поверхности. Затем IL-6 отправляет сигнал через gp130. Активация gp130 приводит к активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT3). STAT3, следовательно, транслоцируется в ядро и способствует транскрипции генов-мишеней. Некоторые воспалительные заболевания, включая ЯК, демонстрируют высокие уровни IL-6 и sIL-6R, и это повышение связано со многими клиническими особенностями ЯК [14]. STAT3 сам по себе индуцирует антиапоптотические факторы Bcl-2 и Bcl-xL, что приводит к устойчивости Т-клеток к апоптозу, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению [9].

IL12 и IL23 принадлежат к семейству цитокинов IL12, которое само по себе является частью суперсемейства IL6. IL12 выполняет несколько биологических функций, включая дифференцировку наивных CD4+Т-клеток в Th1-клетки, продуцирующие ИФН γ . IL12 также способствует пролиферации и стимулирует эффекторные функции NK-клеток, NK-T (NKT)-клеток и цитотоксических Т-клеток и стимулирует переключение В-клеток на выработку Th1-ассоциированных классов иммуноглобулинов. В то время как IL-12 преимущественно действует на наивные Т-клетки, IL-23 в основном активирует Т-клетки памяти, экспрессирующие рецептор IL-23 [15]. Т-клетки памяти, экспрессирующие рецептор IL-23, продуцируют цитокины Th17, такие как IL-17 A, IL-17 F и IL-22, что указывает на то, что IL-23 является ключевым фактором, поддерживающим активацию клеток Th17 и выработку цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс в кишечнике [16].

IL17 — это семейство цитокинов, состоящее из шести белков, от IL17A до IL17F. IL17A, широко распространенный и продуцируемый несколькими типами клеток, является мощным провоспалительным цитокином, который усиливает воспалительную реакцию, поддерживая высвобождение других медиаторов воспаления, таких как TNF- α , IL-6 [17], и индуцирует гены, связанные с нейтрофилами, такие как CXCL-хемокиновый лиганд 1 (CXCL1), CXCL2 и CXCL5, участвующие в воспалительных процессах. IL-17A, по-видимому, играет важную роль в развитии фиброза кишечника, однако недавно Ши и др. [18] подтвердили противовоспалительную функцию IL-17E при

колите, индуцированном тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), что позволяет сделать вывод о разностороннем вкладе семейства IL17 в развитии ВЗК.

TNF- α представляет собой многофункциональный цитокин, продуцируемый мононуклеарными клетками, который играет роль в стимулировании воспаления, включая выработку IL-1 β и IL-6, пролиферацию фибробластов, экспрессию молекул адгезии, активацию прокоагулянтных факторов и инициацию острого воспалительного ответа [19]. TNF- α существенно действует в фазе апоптоза, увеличивая экспрессию связанного с TNF лиганда, индуцирующего апоптоз [20]. TNF- α активирует макрофаги и лимфоциты, стимулирует В-клетки и увеличивает выработку IFN- γ Т-клетками [21]. Кроме того, TNF- α активирует пути митоген-активируемой протеинкиназы и ядерного фактора (NF)- κ B, которые способствуют клеточной дифференцировке, пролиферации клеток и усилению регуляции провоспалительных цитокинов. Таким образом, увеличение экспрессии TNF- α может вызывать нарушения барьерной функции слизистой оболочки у пациентов с ЯК, усугубляя воспаление [22].

IL-9 вырабатывается клетками Th9, новым подтипом Th-клеток. Недавно было обнаружено, что IL-9 и его рецептор участвуют в патогенезе ЯК [23]. IL-9 регулирует барьерную функцию кишечного эпителия посредством регуляции клаудина-2, во время воспаления кишечника в экспериментальной модели ЯК. Сверхэкспрессия IL-9 наблюдалась в биоптатах воспаленной слизистой оболочки пациентов с ЯК, а повышение уровня IL-9 в сыворотке коррелировало с тяжелым прогнозом ВЗК [24, 25].

Противовоспалительные цитокины

Другой группой цитокинов являются противовоспалительные цитокины: IL-4, -10, -13, -37, которые тормозят воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки. Они продуцируются преимущественно стимулированными Th2-лимфоцитами [26]. Противовоспали-

тельный эффект IL-4 и IL-13 включает ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6 и хемокинов) моноцитами и макрофагами и стимуляцию рецептора IL-1. IL-4 оказывает иммуносупрессивное действие в ткани кишечника, а при активном заболевании ингибирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) мононуклеарами периферической крови [27]. Вместе с IL-10 он может ингибировать некоторые элементы клеточного ответа, например, ингибировать секрецию IFN Th1-лимфоцитами. IL-10 также ингибирует провоспалительные цитокины, высвобождаемые Т-клетками и макрофагами при активном воспалительном заболевании кишечника. Он оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования транскрипции ядерного фактора NF- κ B — ингибирование секреции тканевых металлопротеиназ, тканевого фактора и циклооксигеназы 2, а также ограничивает апоптоз моноцитов и макрофагов и уменьшает высвобождение активных соединений кислорода и оксида азота [28].

Несколько исследований на мышах показали противовоспалительные биологические функции IL-37 и IL-38 при ВЗК. Данные цитокины могут облегчать клинические симптомы и патогистологические изменения за счет ингибирования экспрессии воспалительных цитокинов. Однако точный механизм противовоспалительного действия IL-37 и IL-38 при ВЗК до сих пор не ясен [29, 30].

Заключение

Представленные данные литературы подтверждают важную роль иммунной системы при воспалительных заболеваниях кишечника. Исследования показывают повышенную активацию Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, которые являются источником цитокинов, влияющих на дальнейшее течение воспалительной/иммунной реакции. Механизмы действия интерлейкинов при воспалительных заболеваниях кишечника требуют дальнейшего изучения, что позволит найти более эффективный метод таргетной биологической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ordás I., Eckman L., Talamini M., et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–1619.
2. De Souza H. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):222–229.
3. Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:458–466.
4. Sanmarco L.M., Chao C.C., Wang Y.C. et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*. 2022 Nov;611(7937):801–809. doi: 10.1038/s41586-022-05308-6.
5. Schirmer M., Garner A., Vlamakis H. et al. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Aug;17(8):497–511. doi: 10.1038/s41579-019-0213-6.
6. Huff K.R., Akhtar L.N., Fox A.L. et al. Extracellular matrix-associated cytokines regulate CD4+ effector T-cell responses in the human intestinal mucosa. *Mucosal Immunol*. 2011 Jul;4(4):420–7. doi: 10.1038/mi.2010.86.
7. Neurath M.F. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol*. 2019 Aug; 20(8): 970–979. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0.
8. Rosen M.J., Karns R., Vallance J.E. et al. Mucosal Expression of type 2 and type 17 immune response genes distinguishes ulcerative colitis from colon-only crohn's disease in treatment-naive pediatric patients. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1345–1357.

9. Gomez-Bris R., Saez A., Herrero-Fernandez B. et al. CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 31;24(3):2696. doi: 10.3390/ijms24032696.
10. Song, Y., Yuan M., Xu Y. et al. Tackling Inflammatory Bowel Diseases: Targeting Proinflammatory Cytokines and Lymphocyte Homing. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 1080. doi: 10.3390/ph15091080.
11. Singh U.P., Singh N.P., Murphy E.A. et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine.* 2016. 77:44–9. doi: 10.1016/j.cyt.2015.10.008.
12. Mi J., Liu Z., Pei S. et al. Mendelian randomization study for the roles of IL-18 and IL-1 receptor antagonist in the development of inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol.* 2022 Sep;110:109020. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109020.
13. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16:448–57.
14. Powell N., Lo J.W., Biancheri P. et al. Interleukin 6 increases production of cytokines by colonic innate lymphoid cells in mice and patients with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2015;149:456–67.
15. Greving C.N., Towne J.E. A Role for IL-12 in IBD after All. *Immunity.* 2019 Aug 20;51(2):209–211.
16. Bloch Y., Bouchareychas L., Merceron R. et al. Structural activation of pro-inflammatory human cytokine IL-23 by cognate IL-23 receptor enables recruitment of the shared receptor IL-12Rbeta1. *Immunity* 48. 2018; 45–48.
17. Jiang P., Zheng C., Xiang Y. et al. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023 Feb;69:28–42.
18. Shi T., Xie Y., Fu Y. et al. The signaling axis of microRNA-31/interleukin-25 regulates Th1/Th17-mediated inflammation response in colitis. *Mucosal Immunol.* 2017;10:983–995.
19. Souza R.F., Caetano M.A., Magalhães H. et al. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2023; 29(18): 2733–2746. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2733
20. Raddatz D., Bockemühl M., Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 17: 547–557.
21. Chu M-W. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013. 328(2), 222–225. doi: 10.1016/j.canlet.2012.10.014.
22. Xiao Y.T., Yan W.H., Cao Y. et al. Neutralization of IL-6 and TNF- α ameliorates intestinal permeability in DSS-induced colitis. *Cytokine* 2016;83:189–92.
23. Nalleweg N., Chiriac M.T., Podstawa E. et al. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut.* 2015;64 (5):743–755.
24. Defendenti C., Sarzi-Puttini P., Saibeni S. et al. Significance of serum IL-9 in inflammatory bowel disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015;28:569–75.
25. Matusiewicz K., Iwańczak B., Matusiewicz M. Th9 lymphocytes and functions of interleukin 9 with the focus on IBD pathology. *Adv Med Sci.* 2018 Sep;63(2):278–284. doi: 10.1016/j.advms.2018.03.002.
26. Fuss I.J., Heller F., Boirivant M. et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1490–1497.
27. Vebr M., Pomahačová R., Sýkora J. et al. A Narrative Review of Cytokine Networks: Pathophysiological and Therapeutic Implications for Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Biomedicines.* 2023; 11(12):3229.
28. Fillatreau S., Sweeney C.H., McGeachy M.J. et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol.* 2002;3(10):944–950.
29. Jia Y., Anwaar S., Li L. et al. A new target for the treatment of inflammatory bowel disease: Interleukin-37. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jun;83:106391.
30. Andoh A., Nishida A. Pro- and anti-inflammatory roles of interleukin (IL)-33, IL-36, and IL-38 in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2023 Feb;58(2):69–78.

© Алрхаиа Ислам (mariademyashkina@yandex.ru); Красноглазова Ксения Александровна; Радаева Ольга Александровна; Искандярова Мария Сергеевна; Гурбанов Александр Владимирович; Негоднова Елена Валерьевна; Еремеев Виталий Викторович
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»