

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШКІВНИКА

А.П. Луцик¹, Є.І. Шоріков²¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета дослідження – оцінити ступінь порушення функції ендотелію у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК) та хворобою Крона (ХК) залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Матеріал та методи. Обстежено 34 хворих із НВК та 18 осіб із ХК із безперервно рецидивним перебігом, 15 пацієнтів з НВК та 15 пацієнтів із ХК у стадії ремісії. Контрольна група складалася з 30 здорових добровольців.

Результати. Встановлено, що пацієнти з активним перебігом НВК та ХК характеризуються порушенням проліферативної (VEGF-165) та адгезивної (VCAM-1) функції ендотелію, порівняно з контролем та пацієнтами з неактивним перебігом захворювання ($p < 0,05$).

У пацієнтів із високим та помірним ступенем активності НВК встановлено вищий вміст VEGF-165 та VCAM-1 порівняно з хворими, що мали легкий ступінь активності, $p < 0,05$. Доведено вірогідне збільшення концентрації VEGF-165 при високій активності ХК – на 21,5% щодо помірного, на 63,1% – щодо низького ступеня, $p < 0,05$. Встановлено, що адгезивний фенотип ендотеліальної дисфункції при високій активності НВК асоціювався з підвищенням вмістом молекули адгезії залежно від ступеня активності процесу – на 69,4% відносно легкого ступеня, $p < 0,05$. Розвиток адгезивного фенотипу ендотеліальної дисфункції доведено для хворих із високою активністю хвороби Крона порівняно з помірною та низькою активністю процесу, $p < 0,05$.

Виявлено вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом васкуло-ендотеліального фактора росту та активністю НВК за шкалою Truelove-Witts ($r = 0,29$, $p < 0,05$), між індексом CDAI при хворобі Крона та вмістом VCAM-1 ($r = 0,29$, $p < 0,05$).

Висновки. Отже, запальні захворювання кишківника – НВК та ХК супроводжуються порушенням функції ендотелію, розвитком проліферативного та адгезивного фенотипів захворювання, що асоціюються зі ступенем активності процесу.

Ключові слова:

неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, фактор росту судинного ендотелію-165, ендотеліальна молекула адгезії тромбоцитів-1.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №2 (76). С. 45-50.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.7

E-mail: shorikov.evgen@bsmu.edu.ua

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

А.П. Луцик, Е.И. Шориков

Цель исследования – оценить степень нарушения функции эндотелия у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) в зависимости от тяжести течения заболевания.

Материал и методы. Обследовано 34 больных с НЯК и 18 с БК с непрерывно-рецидивирующим течением, 15 пациентов с НЯК и 15 пациентов с БК в стадии ремиссии. Контрольная группа включала 30 здоровых добровольцев.

Результаты. Установлено, что у пациентов с активным течением НЯК и БК наблюдаются существенные нарушения пролиферативной (VEGF-165) и адгезивной (VCAM-1) функций эндотелия, по сравнению с контролем и пациентами с неактивным течением заболевания ($p < 0,05$).

У пациентов с высокой и умеренной степенью активности НЯК установлено значительно повышенное содержание VEGF-165 и VCAM-1 по сравнению с больными, которые имели легкую степень активности, $p < 0,05$. Доказано достоверное увеличение концентрации VEGF-165 при высокой активности БК – на 21,5% относительно умеренной степени и на 63,1% – по сравнению с низкой степенью, $p < 0,05$. Установлено, что адгезивный фенотип эндотелиальной дисфункции при высокой активности НЯК ассоциировался с повышенным содержанием молекулы адгезии в зависимости от степени активности процесса – на 69,4% относительно легкой степени течения, $p < 0,05$. Развитие адгезивного фенотипа эндотелиальной дисфункции доказано и для больных с высокой активностью болезни Крона по сравнению с умеренной и низкой активностью

Ключевые слова:

неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, фактор роста сосудистого эндотелия-165, эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов-1.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №2 (76). С. 45-50.

процесса, $p < 0,05$.

Установлена вероятная прямая регрессионная связь между содержанием васкулоэндотелиального фактора роста и активностью НЯК по шкале Truelove-Witts ($r = 0,29$, $p < 0,05$), между индексом CDAI при болезни Крона и содержанием VCAM-1 ($r = 0,29$, $p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, течение воспалительных заболеваний кишечника – НЯК и БК сопровождается нарушением функции эндотелия, развитием пролиферативного и адгезивного фенотипов заболевания, ассоциирующиеся со степенью активности процесса.

Key words:

nonspecific ulcerative colitis, Crohn disease, vascular endothelium growth factor-165 (VEGF-165), vascular endothelial thrombocyte adhesion molecule.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 2 (76). P. 45-50.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

A.P. Lutsyk, E.I. Shorikov

The purpose of the study – to assess the disorders' degree of endothelium dysfunction in patients with nonspecific ulcerative colitis (NUC) and Crohn's disease (CD), depending on the severity of inflammation.

Material and methods. 34 patients with NUC and 18 people with CD with continuous recurrent courses, 15 patients with NUC and 15 patients with CD in remission were observed. The control group included 30 healthy volunteers.

Results. It has been established that patients with active NUC had a significantly higher level of markers characterizing changes of proliferative (VEGF-165) and adhesive (VCAM-1) endothelial functions vs. control (in 4.62 and 2.01 times) and patients who had an inactive disease (at 3.95 and 4.62) ($p < 0.05$). In the active course of NUC, VEGF-165 level increased by 3.27 and 5.03 times, the level of VCAM by 1.83 and 2.09 times vs. inactive and control group ($p < 0.05$).

In patients with severe and moderate degrees of NUC, we have set an increase in the concentration of VEGF-165 compared with mild degree, $p < 0.05$. It has been proven that in severe degree of CD, the concentration of VEGF-165 increased 21.5% vs. moderate activity and 63.1% vs. mild activity, $p < 0.05$.

It has been established that adhesive phenotype of endothelial dysfunction with severe activity of NUC was associated with an elevated content of adhesion molecule, depending of activity, $p < 0.05$. The adhesive phenotype of endothelial dysfunction is proved for patients with severe activity of CD compared with moderate and mild activity, $p < 0.05$.

We have revealed a reliable direct regression relationship between the concentration of the vascular endothelial growth factor and the activity of UC according to the Truelove-Witts scale ($R = 0.29$, $p < 0.05$), between the CDAI index level in CD and the content of VCAM-1 ($R = 0.29$, $p < 0.05$).

Conclusions. Inflammatory bowel diseases - NUC and CD are accompanied with endothelium dysfunction, proliferative and adhesive phenotypes, associated with the activity of process.

Вступ

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК), що включають неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), є актуальною проблемою сучасної медицини. Ситуація ускладнюється тим, що етіологія ЗЗК залишається невідомою, а патогенез вивчений не до кінця [9].

В останні роки увагу дослідників привертає проблема локальної регуляції біологічної реакції «метаболізм - мікроциркуляція» [4]. Дослідники вважають, що розвиток різних за етіологією патологічних процесів патогенетично пов'язаний із дисфункцією ендотелію, секрецією ендотеліну, а також родини молекул адгезії (VCAM-1) [2, 6].

Будь-які вазоконстрикторні стимули викликають подальше звуження судин, розвиток вадного кола вазоконстрикції за рахунок вивільнення біологічно активних речовин, таких як ендотелін-1 та VCAM

[1]. На тлі загибелі клітин моношару ендотелію ендотеліоцити активують синтез і секрецію ендотеліального фактора росту судин (VEGF), який сприяє формуванню нових артеріол м'язового типу (біологічна реакція ангіонеогенезу) [8]. VEGF – маркер вираженої дисфункції ендотелію і тест активності репаративного компонента патологічної загибелі клітин та їх утилізації in situ за допомогою запальної реакції [3].

Водночас у фахівців поки що немає єдиної думки про характер і ступінь зміни ендотелію судин і секреції цитокінів у хворих із НВК та ХК, а лабораторна діагностика заснована, в основному, на підрахунку всього лише двох параметрів (С-реактивного білка та кальпротектину). З огляду на це, запропоноване наше дослідження, що враховувало рівень інших лабораторних показників.

Мета роботи

Оцінити ступінь порушення функції ендотелію у пацієнтів із НВК та ХК залежно від тяжкості деструктивного запалення.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 52 хворих із ЗЗК (34 – НВК, 18 – ХК) із безперервно рецидивним перебігом, 15 пацієнтів із НВК та 15 пацієнтів із ХК у стадії ремісії. Контрольна група складалася з 30 здорових добровольців.

Хворі обстежувались на базі Київської міської клінічної лікарні №18 (м. Київ), Дорожньої лікарні №1 (м. Київ), Обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). Усім пацієнтам проводили колоноскопію (відеоколоноскоп Olympus cv150, Olympus Corporation, Японія). Активність НВК визначали за класифікацією Truelove-Witts. Активність ХК оцінювали за допомогою індексу активності хвороби Крона Беста (CDAI Chron's disease activity index). Локалізацію ХК встановлено відповідно до Монреальської класифікації.

Для дослідження проліферативної активності ендотелію визначали рівень VEGF-165 (BioSource International, USA). Для дослідження адгезійної функції ендотелію визначали вміст мембранозв'язаної форми молекули адгезії (VCAM-1, Bender MedSystems, USA). Концентрацію ендотеліну-1 встановлювали з використанням набору «Biomedica» (Канада).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 10.0 (StatSoft. Inc., США). При $p < 0,05$ розбіжності між отриманими даними вважали статистично вірогідними.

Результати та їх обговорення

Пацієнти з активним перебігом НВК мали вищий рівень маркерів, що характеризують проліферативну (VEGF-165) та адгезивну (VCAM) функції ендотелію, порівняно з контролем (у 4,62 та 2,01 раза) та пацієнтами, що мали неактивний перебіг захворювання (у 3,95 та 4,62 раза) ($p < 0,05$), табл. 1.

Таблиця 1

Вміст маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з активним та неактивним перебігом НВК відносно групи контролю

Параметри	НВК, неактивний <i>n</i> =15	НВК, активний <i>n</i> =34	Контроль <i>n</i> =30	<i>p</i>
VEGF-165, пг/мл	112,8 (87,2-143,3)	445,9 (390,1-521,8)*	96,6 (61,3-124,5)	$p < 0,05$
VCAM, пг/мл	310,1 (230,4-380,2)	683,4 (550,4-818,2)*	339,7 (271,0-402,5)	$p < 0,05$

*Примітка:** - вірогідність різниці відносно групи контролю.

Подібні результати отримані при оцінці маркерів дисфункції ендотелію при активному та неактивному перебігу ХК. Зокрема, при активному перебігу ХК,

рівень VEGF-165 підвищувався стосовно показників контролю та неактивного перебігу в 5,03 та 3,27 раза, рівень VCAM – у 2,09 та 1,83 раза, ($p < 0,05$), табл. 2.

Таблиця 2

Вміст маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з активним та неактивним перебігом ХК відносно групи контролю

Параметри	ХК, неактивний <i>n</i> =15	ХК, активний <i>n</i> =18	Контроль <i>n</i> =30	<i>p</i>
VEGF-165, пг/мл	148,8 (98,1-213,4)	486,4 (411,2-562,4)*	96,6 (61,3-124,5)	$p < 0,05$
VCAM, пг/мл	389,1 (311,2-467,4)	712,8 (622,3-800,5)*	339,7 (271,0-402,5)	$p < 0,05$

*Примітка:** - вірогідність різниці відносно групи контролю.

Також у пацієнтів із високим та помірним ступенем активності НВК встановлено вищий вміст VEGF-165 (559,0 (220,4-741,4) та 457 (321,0-589,7) пг/мл) порівняно з хворими, що мали легкий ступінь активності – 382,2 (229,3-553,9) пг/мл, $p < 0,05$, рис. 1.

Окрім того, доведено вірогідне збільшення концентрації VEGF-165 при високій активності ХК (798,8 (758,3-838,5)), на 21,5% вірогідно вище, ніж при помірному (657,2 (594,6-701,8)) та на 63,1% вище, ніж при низькому ступені активності (489,8 (411,2-567,4)) процесу, рис. 2.

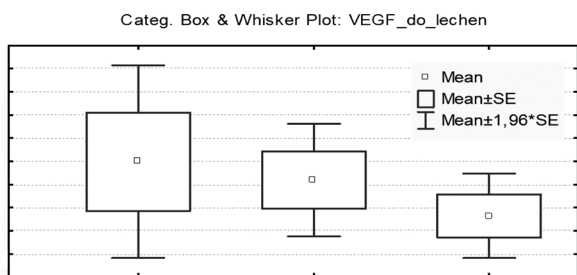


Рис. 1. Вміст VEGF-165 залежно від активності НВК, пг/мл.

Адгезивний фенотип ендотеліальної дисфункції при НВК асоціювався з підвищеним вмістом VCAM-1 залежно від ступеня активності процесу – 712,8 (667,1-895,3) пг/мл при високому, 667,2 (585,1-695,4) пг/мл – при помірному, 420,8 (389,2-518,3) пг/мл – при легкому ступені активності, $p < 0,05$, рис. 3.

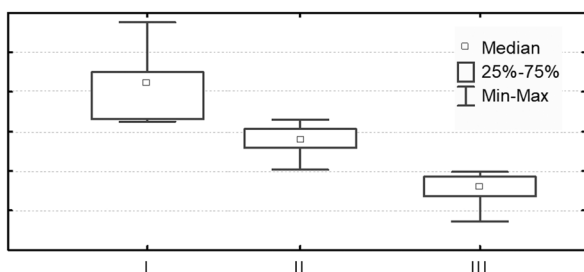


Рис. 3. Вміст VCAM-1 залежно від активності НВК, пг/мл.

Внаслідок аналізу кореляційних взаємозв'язків виявлено вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом VEGF-165, що характеризує проліферативну функцію ендотелію, та активністю НВК за шкалою Truelove-Witts ($r=0,29$, $p < 0,05$), рис. 5. Подібну

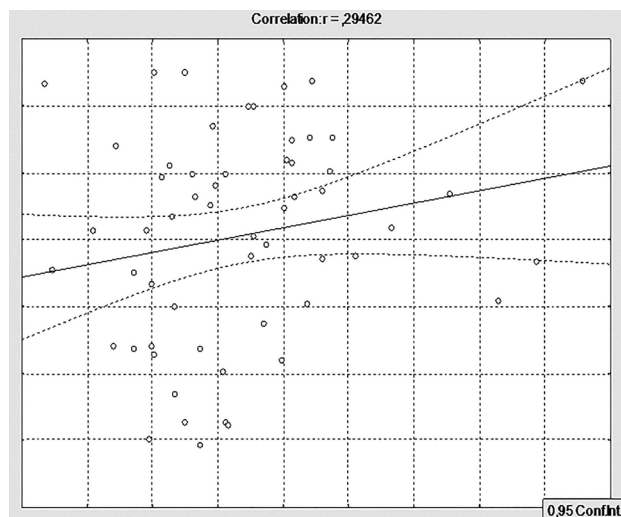


Рис. 5. Регресійний зв'язок між вмістом VEGF-165 та активністю НВК.

Отже, у дослідженні показано, що пацієнти з неактивним НВК, ХК та контролем істотно не відрізнялися за рівнем VEGF-165 та VCAM-1. Натомість пацієнти з активними формами НВК та

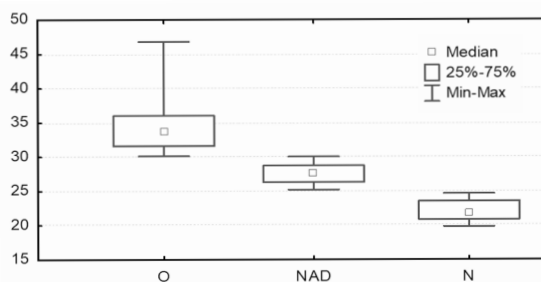


Рис. 2. Вміст VEGF-165 залежно від активності НВК, пг/мл.

Окрім того, розвиток адгезивного фенотипу ендотеліальної дисфункції доведено для хворих з високою активністю ХК – 745,0 (620,0-920,2) пг/мл ($p < 0,05$), порівняно з помірною активністю (689,3 (493,6-852,4) пг/мл) та низькою активністю (625,9 (505,1-834,3) пг/мл), рис. 4, $p < 0,05$.

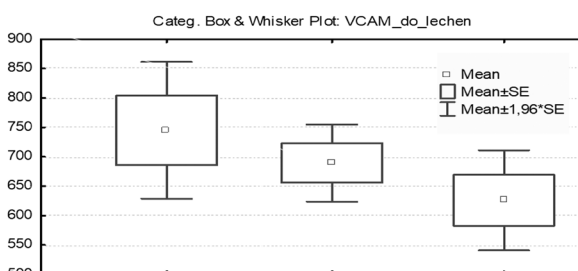


Рис. 4. Вміст VCAM-1 залежно від активності ХК, пг/мл.

закономірність виявлено між індексом CDAI при хворобі Крона та вмістом VCAM-1, з вірогідним прямим регресійним зв'язком на рівні $r=0,29$, $p < 0,05$, рис. 6. Ця залежність була представлена таким рівнянням: $CDAI=8,0286+0,00150*VCAM-1$.

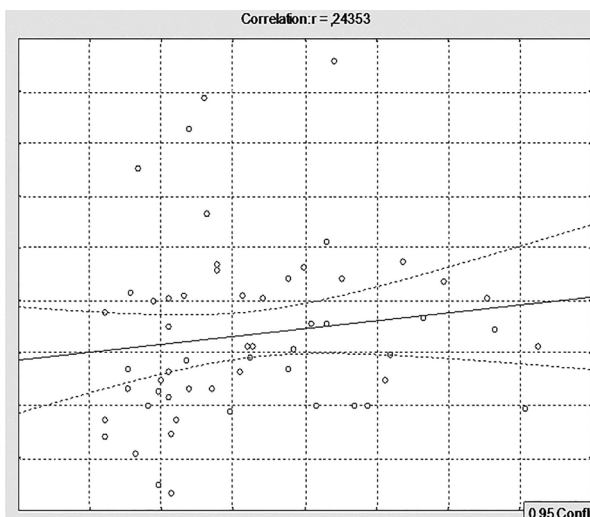


Рис. 6. Регресійний зв'язок між вмістом VCAM-1 та активністю ХК.

ХК мали виражені порушення проліферативної та адгезивної функцій ендотелію, що підтверджувалося підвищеним рівнем біомаркерів VEGF-165 та VCAM-1.

Хоч у кількох дослідженнях оцінювалися різноманітні маркери ендотеліальної активності у пацієнтів з аутоімунно-запальними захворюваннями кишечника, отримані результати на сьогодні є доволі дискусійними. Зокрема, Cibor D. et al. показали позитивну кореляцію між вмістом молекули адгезії та ендоскопічною тяжкістю ХК при біопсії кишківника [3]. На відміну від цього, Rajendran P. et al. не виявлено вірогідної різниці цього біомаркера у хворих з активним процесом та без рецидивів [8].

У нашій роботі виявлено відмінності щодо рівня VEGF-165 у пацієнтів з активним перебігом НВК та ХК та неактивним. Ці результати відповідають результатам декількох досліджень [5, 7].

Висновки

Отже, запальні захворювання кишківника – НВК та ХК супроводжуються порушенням функції ендотелію, розвитком проліферативного та адгезивного фенотипів захворювання, що асоціюються зі ступенем активності процесу. Встановлено, що адгезивний фенотип ендотеліальної дисфункції при високій активності НВК асоціювався з підвищеним вмістом молекули адгезії на 69,4% відносно легкого ступеня, $p < 0,05$. Розвиток адгезивного фенотипу ендотеліальної дисфункції доведено для хворих із високою активністю хвороби Крона ($p < 0,05$), порівняно з помірною та низькою активністю, $p < 0,05$. Існує вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом VEGF-165 та активністю НВК за шкалою Truelove-Witts ($r = 0,29$, $p < 0,05$), індексом CDAI при хворобі Крона та вмістом VCAM-1 ($r = 0,29$, $p < 0,05$).

Перспектива подальших досліджень

Полягає в дослідженні рівнів васкуло-ендотеліального фактора росту та молекули адгезії в якості маркерів оцінки ефективності специфічного медикаментозного лікування.

Список літератури:

1. Cibor D, Domagała-Rodacka R, Rodacki T, Jurczyszyn A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1067-77. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067
2. Cibor D, Szczeklik K, Kozioł K, Poczar H, Mach T, Owczarek D. Serum concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction and inflammation in patients with the varying activity of inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(7-8):598-606. doi: 10.20452/pamw.15463
3. Cibor D, Szczeklik K, Mach T, Owczarek D. Levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(4):253-8. doi: 10.20452/pamw.4481
4. Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander SJ. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):578-93. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.578
5. Dong WG, Liu ShP, Zhu HH, Luo HeSh, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(4):606-9. doi: 10.3748/wjg.v10.i4.606

10.3748/wjg.v10.i4.606

6. Magro F, Araujo F, Pereira P, Meireles E, Diniz-Ribeiro M, Velosom FT. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7-8):1265-74. doi: 10.1023/b:ddas.0000037822.55717.31
7. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemon H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):119-24. doi: 10.5603/FHC.2011.0017
8. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502
9. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003

References

1. Cibor D, Domagała-Rodacka R, Rodacki T, Jurczyszyn A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1067-77. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067
2. Cibor D, Szczeklik K, Kozioł K, Poczar H, Mach T, Owczarek D. Serum concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction and inflammation in patients with the varying activity of inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(7-8):598-606. doi: 10.20452/pamw.15463
3. Cibor D, Szczeklik K, Mach T, Owczarek D. Levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(4):253-8. doi: 10.20452/pamw.4481
4. Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander SJ. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):578-93. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.578
5. Dong WG, Liu ShP, Zhu HH, Luo HeSh, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(4):606-9. doi: 10.3748/wjg.v10.i4.606
6. Magro F, Araujo F, Pereira P, Meireles E, Diniz-Ribeiro M, Velosom FT. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7-8):1265-74. doi: 10.1023/b:ddas.0000037822.55717.31
7. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemon H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):119-24. doi: 10.5603/FHC.2011.0017
8. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502
9. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003

Відомості про авторів:

Луцик А.П. – к.мед.н., доцент кафедри хірургії №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Шоріков Є.І. – д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Луцик А.П. – к.мед.н., доцент кафедры хирургии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Шориков Е.И. – д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Lutsyk A.P. – PhD, Associate Professor of the Department of Surgery №1 of the National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.

Shorikov E.I. – PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 16.03.2021 р.

Рецензент – проф. Волошин О.І.

© А.П. Луцик, Є.І. Шоріков, 2021

