



УДК 616.33-002.17:616.044.1-074

DOI: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211732

Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Особливості цитокинового балансу у хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі щитоподібної залози

For citation: Gastroenterologia. 2020;54(3):127-134. doi: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211732

**Резюме. Актуальність.** Пошук загальних ланок патогенезу коморбідності при передракових станах шлунка і захворюваннях щитоподібної залози не втрачає актуальності. Саме в цьому аспекті важливим є дослідження цитокинової ланки імунної системи організму при поєднанні цих захворювань. **Мета дослідження:** визначити особливості цитокинового балансу за рівнем васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), туморнекротизуючого фактора (TNF)  $\alpha$ , інтерлейкінів (ІЛ) 8 та 18 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Обстежено 45 хворих із передраковими станами шлунка. Критерії включення до обстеження: кишкова метаплазія в тілі та/або антральному відділі шлунка, атрофія в тілі шлунка. За результатами ультразвукового дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) пацієнти розподілені на групи: I група — 19 осіб із вузловими змінами, II група — 18 осіб із дифузними змінами, III — 8 осіб без змін у ЩЗ. Контрольну групу становили 10 здорових осіб. У сироватці крові визначали рівень ІЛ-8, ІЛ-18, TNF- $\alpha$ , VEGF імуноферментним методом з використанням наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ», м. Новосибірськ. **Результати.** У 82,2 % пацієнтів із передраковими станами шлунка виявили зміни в структурі ЩЗ ( $n = 37$ ), вузлові зміни — у 42,2 % хворих ( $n = 19$ ). Концентрація ІЛ-8 у хворих I групи була вищою порівняно з II, III та контрольною групами — у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,7 ( $p < 0,05$ ) та в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Концентрація TNF- $\alpha$  у I групі була вірогідно вищою порівняно з II, III та контрольною групами у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) та в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Установлено кореляційний зв'язок рівня TNF- $\alpha$  із ІЛ-8 ( $r = 0,487$ ,  $p = 0,001$ ). Рівень VEGF був вірогідно підвищений у I групі в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ) та у II групі у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Також у хворих I групи його вміст був вірогідно вищий в 1,7 та 2,9 раза порівняно з II та III групами ( $p < 0,01$  і  $p < 0,001$  з урахуванням поправки Бонферроні відповідно). За результатами Kruskal — Wallis test різниця рівня VEGF між групами становила 0,002. Експресія VEGF корелює з рівнем TNF- $\alpha$  ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,004$ ) та ІЛ-8 ( $r = 0,319$ ,  $p = 0,042$ ). Установлено пряму асоціацію між рівнем VEGF та виявленням одночасно кишкової метаплазії в тілі та антрумі ( $r = 0,443$ ,  $p = 0,008$ ), кишкової метаплазії в тілі, антрумі та куті шлунка ( $r = 0,404$ ,  $p = 0,024$ ), кишкової метаплазії в тілі шлунка ( $r = 0,340$ ,  $p = 0,039$ ). **Висновки.** У пацієнтів із передраковими станами шлунка у 82,2 % випадків виявлено зміни в структурі ЩЗ, що супроводжуються підвищенням рівня VEGF, який прямо корелює з наявністю кишкової метаплазії в шлунку. У 42,2 % хворих виявлено вузлові зміни в ЩЗ, що супроводжуються також і підвищенням рівнів ІЛ-8 та TNF- $\alpha$ . Такі дані свідчать про важливість подальшого вивчення ролі цитокинів у розвитку коморбідності при передракових станах шлунка.

**Ключові слова:** атрофія; метаплазія; дисплазія; щитоподібна залоза; цитокини; васкулоендотеліальний фактор росту

## Вступ

Взаємозв'язок тироїдної та шлункової патології продовжує викликати інтерес науковців. Здебільшого це пов'язано з численними спостереженнями щодо виявлення клінічних асоціацій у перебігу захворювань цих систем, підґрунтям для чого вважають єдність їх ембріологічного походження [1]. Проте патогенетичні механізми коморбідності при цьому поєднанні до сьогодні продовжують вивчатися. На особливу увагу заслуговують проблеми коморбідності при передракових станах шлунка, оскільки механізми їх розвитку та фактори, що впливають або зумовлюють такі процеси, остаточно не визначені. Так, клінічні дослідження E.G. Kandemir зі співавт. демонструють збільшення у хворих з аденокарциномою шлунка частоти вузлового зоба ( $p < 0,05$ ) та частоти автоімунного тиреоїдиту ( $p < 0,05$ ) [2]. Дані C.C. Abnet та співавт., отримані на підставі обстеження значної когорти зі 29 584 дорослих осіб у Китаї, показали вірогідно високий рівень асоціації вузлового зоба з некардіальною аденокарциномою шлунка — ВР 2,04 (95% довірчий інтервал (ДИ) 1,01–4,11) [3]. Дані Z. Shen зі співавт. звертають увагу на збільшення частоти виявлення *H.pylori* у хворих з еутиреоїдним вузловим зобом ( $p = 0,002$ ) та, відповідно, вірогідно вищі шанси виявлення еутиреоїдного вузлового зоба у хворих з інфекцією *H.pylori* — 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8) [4]. Аналізуючи дані зв'язку патології щитоподібної залози (ЩЗ) та аденокарциноми шлунка у своєму огляді, A.R. Brown зі співавт. посилаються на декілька гіпотез, що могли б пояснити такі результати, серед яких разом із гіпотезою загального ембріонального походження надається значення впливу йододефіциту [1]. На підтримку останнього можуть свідчити дані, згідно з якими у хворих із раком шлунка спостерігається вищий рівень йододефіциту, ніж у здорових осіб [5], та дані польських учених, що демонструють зниження стандартизованого коефіцієнта захворюваності на рак шлунка для чоловіків з 19,1 до 15,7 на 100 тис. та для жінок із 8,3 на 5,9 на 100 тис. завдяки 10-річній національній програмі йодування [6]. Більша частина дослідників визнають, що гормони ЩЗ здійснюють регулюючий вплив на шлунково-кишковий тракт на всіх рівнях організації [7]. Так, G.M. Portela-Gomes зі співавт. в експериментальному дослідженні довели прямий вплив тиреоїдних гормонів на стан серотонінової та гастринової ланок регуляції, встановивши зниження щільності гастринпродукуючих та серотонінпродукуючих клітин у слизовій оболонці (СО) шлунково-кишкового тракту [8]. Результати проведеного F.N. Rafsanjani зі співавт. циклу експериментальних робіт показали, що з підвищенням рівня тиреотропного гормона та зниженням концентрації T4 суттєво зменшується продукція шлунком хлористоводневої кислоти та пепсину. Автори роблять висновок, що гормони ЩЗ не змінюють холінергічні, гастринові та гістамінові рецептори, проте, можливо, впливають на кількість та розміри секреторних клітин у шлунку [9]. Зміни в ЩЗ впливають також на моторну функцію шлунково-кишкового тракту, що пов'язують зі зміною базального міогенного ритму гладкої муску-

латури в результаті метаболічних порушень, які розвиваються при дисфункції ЩЗ [10, 11]. Проте при вивченні причин зв'язку гастродуоденальної патології та патології ЩЗ слід зважати також на наявність вже відомих спільних патогенетичних ланок їх виникнення, таких як системне запалення, оксидативний стрес [12]. Отже, пошук механізмів і визначення їх ролі у формуванні коморбідності продовжується.

Останнім часом набуває важливості розуміння ролі окремих ланок імунної системи в регулюванні цілої низки життєво важливих процесів у взаємодії органів та систем, серед яких найважливіше місце посідають цитокіни. Цитокіни — розчинні сигнальні протеїни, що можуть синтезуватися майже усіма клітинами організму, не маючи специфічності та володіючи цілою низкою плейотропних ефектів [13]. Цитокіни регулюють розвиток місцевих запальних процесів, забезпечують міжклітинну взаємодію, формують зв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом та, діючи таким чином на рівні усіх систем макроорганізму, обумовлюють єдність функціонування. За думкою A.C. Симбірцева, A.A. Тотоляна, цитокіни можуть бути виділені в нову самостійну систему регуляції, що існує поряд із нервовою та ендокринною системами підтримки гомеостазу, і до того ж усі три системи тісно взаємопов'язані та взаємозалежні [14].

Важливого значення набувають цитокіни і в розвитку та прогресуванні онкологічних захворювань. Зокрема, на сьогодні значні дослідження проводяться у вивченні васкулярного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor — VEGF), родини протеїнів, що включає VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E та PlGF (планцентарний фактор росту). VEGF — гомодимерний глікопротеїн із молекулярною масою 45 kDa є ключовим медіатором ангіогенезу, що зв'язує обидва рецептори — VEGFR1 та VEGFR2, які експресуються на поверхні ендотеліальних клітин.

Гіпотеза про роль рецепторів VEGF у розвитку нормальної або патологічної васкуляризації запропонована у 1992 році [15]. І на сьогодні VEGF визнаний ключовим посередником ангіогенезу при раку, який регулюється експресією онкогенів, різноманітними факторами росту, а також гіпоксією. У здорових осіб VEGF сприяє ангіогенезу в періоді ембріонального розвитку й обумовлює загоєння ран у дорослих [16–21]. Блокатори рецепторів VEGF застосовуються сьогодні в лікуванні стромальних пухлин шлунка, коло ректального раку, медулярного раку ЩЗ, раку нирок, підшлункової залози. Конкурентне інгібування цього шляху розвитку раку редукує васкуляризацію пухлини, зумовлює апоптоз її клітин, зменшення розміру [22–27].

У взаємозв'язку з VEGF розглядають також і розвиток передракових станів шлунка, проте дані, які отримані при дослідженнях, не мають єдності. Так, в експериментальному дослідженні X.-Y. Wang зі співавт. вивчали експресію VEGF при формуванні пухлин шлунка. Вона підвищувалася при гастриті, атрофії,

дисплазії та стромальних пухлинах шлунка і при дисплазії значно вища, ніж при запаленні та атрофії, що дозволило авторам зробити висновок про роль VEGF як промотора прогресії пухлини шлунка від гастриту до раку [28]. В імуногістохімічних дослідженнях при обстеженні матеріалу від 80 осіб дані M. Raica зі співавт. показали, що експресія VEGF підвищується і при інтестинальному типі карциноми шлунка в 70 % випадків. Позитивну реакцію також спостерігали при інтестинальній метаплазії, дисплазії, що може означати ранній розвиток ангиогенезу під час розвитку пухлини [29]. У дослідженні D. Liu зі співавт. при визначенні VEGF імуногістохімічним методом у 172 хворих виявлено вірогідно вищий рівень його експресії у хворих із дисплазією порівняно із хворими з інтестинальною метаплазією, хронічним поверхневим та атрофічним гастритом ( $p = 0,001, 0,001$  та  $0,001$  відповідно) [30]. З іншого боку, у дослідженні J.Y. Kim зі співавт. не виявлено подібних змін, оскільки при обстеженні 206 випадків первинної аденокарциноми шлунка, 31 дисплазії низької градації, 34 метаплазії та 57 випадків хронічного гастриту експресію VEGF було визначено лише у 2 (3,7 %) пацієнтів із хронічним гастритом [31]. В інших дослідженнях вивчено сироватковий рівень VEGF та цитокінів при гастроентерологічній патології. G.A. Siregar зі співавт. показали, що сироватковий рівень VEGF вірогідно асоціювався зі ступенем атрофії CO та інтестинальної метаплазії. Окрім того, рівень VEGF та TNF- $\alpha$  був значно вищим у хворих із *H.pylori*-позитивним статусом порівняно з негативним [32]. Подальше дослідження показало, що сироватковий рівень VEGF значно вищий при *sagA*-позитивному штамі *H.pylori* [33]. При вивченні E.K. Aksoy зі співавт. сироваткового рівня цитокінів у 32 пацієнтів з аденокарциномою шлунка, у 35 осіб із передраковими станами CO та 23 здорових волонтерів отримані наступні дані. Середній рівень VEGF становив ( $30,6 \pm 12,9$ ) пг/мл при аденокарциномі шлунка, ( $18,2 \pm 5,7$ ) пг/мл — при передракових станах та ( $17,5 \pm 5,6$ ) — у контролі. Вірогідність різниці показника при аденокарциномі з іншими була вірогідною ( $p < 0,001$ ), проте при передракових станах не відрізнялась від контролю. Підвищувався також середній рівень TNF- $\alpha$  при аденокарциномі — ( $46,7 \pm 14,8$ ) пг/мл, що вірогідно вище порівняно з двома іншими групами — ( $38,4 \pm 11,9$ ) пг/мл та ( $33,8 \pm 12,8$ ) пг/мл, ( $p = 0,022$ ). При передракових станах його рівень також не відрізнявся від групи контролю [34].

В аспекті вивчення коморбідності важливо, що тирозити також здатні синтезувати та секретувати VEGF. Високий рівень експресії цього фактора в клітинах пухлини ШЗ корелює з поганим прогнозом при папілярному раку ШЗ [35]. На відміну від цих даних при доброякісних вузлах ШЗ дослідження J.J. Su зі співавт. показало відсутність експресії VEGF [36]. B. Bilgici зі співавт. також не виявили збільшення рівня VEGF при тиродних вузлах більше 1 см (обстежено 41 жінку з вузловим зобом та 20 здорових осіб). Автори зробили висновок, що ці ростові фактори не

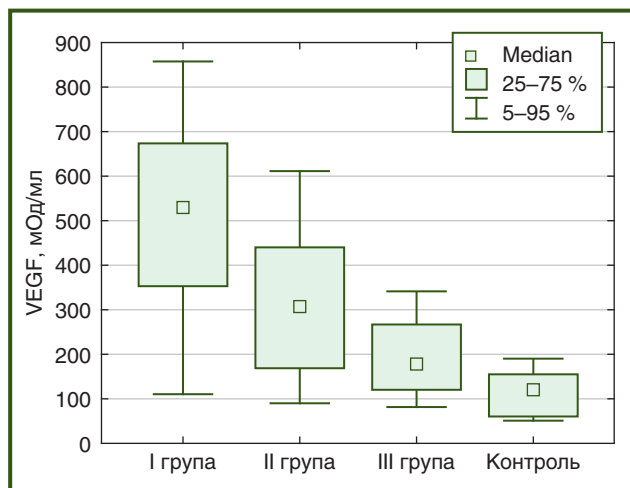
відіграють ролі в розвитку простого вузлового зоба [37]. І в пізнішому дослідженні G. Nuytaoglu зі співавт. у пацієнтів не було виявлено взаємозв'язку між сироватковим рівнем VEGF та кількістю, розміром, ультразвуковими ознаками малігнізації при вузловому зобі, а лише з віком, індексом маси тіла та підвищеною функцією ЩЗ [38]. Дослідження I. Kilic зі співавт. присвячене вивченню генотипів VEGF та IL-8 у 101 хворого з диференційованою карциномою ЩЗ та 109 здорових осіб, яке показало, що TT-генотип VEGF був вищим у пацієнтів без карциноми, ніж у хворих ( $p < 0,05$ ). А частота TT-генотипу IL-8 була вищою у хворих із карциномою з метастазами ( $p < 0,05$ ). Автори зробили висновок про протективну роль TT-генотипу VEGF у розвитку карциноми ЩЗ та ключову роль TT-генотипу IL-8 для метастазування пухлини [39]. Окрім цих цитокінів у розвитку патологічних змін у ЩЗ значення надається і TNF- $\alpha$ , що має здатність здійснювати пропухлинну дію і посилювати метастатичний потенціал при пухлинах ЩЗ [40]. Окремі дослідження присвячені поліморфізму генів цитокінів при передракових станах та раку шлунка. За даними Z.W. Li зі співавт., поліморфізм гена цитокіну IL-8 AA вірогідно асоціюється із ризиком тяжкого хронічного атрофічного гастриту й інтестинальної метаплазії у хворих із високим ризиком розвитку аденокарциноми шлунка [41]. Y.M. Wang зі співавт. продемонстрували асоціацію AA-генотипу IL-18 із ризиком аденокарциноми шлунка — OR = 1,83, 95% ДІ 1,14–2,92 та хронічного атрофічного гастриту — OR = 1,55, 95% ДІ 1,07–2,24 [42].

Таким чином, цитокіни є унікальними молекулами, розуміння плейотропних ефектів яких здатне розширити наші уявлення про патогенетичні особливості розвитку захворювань, а отже, потребує вивчення і їх роль у формуванні можливої єдності патогенетичних процесів при розвитку передракових станів шлунка та захворювань ШЗ.

**Мета роботи:** визначити особливості цитокінового балансу за рівнем васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), туморнекротизуючого фактора (TNF)  $\alpha$ , інтерлейкінів (IL) 8 та 18 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі щитоподібної залози.

## Матеріали та методи

Обстежено 45 хворих із передраковими станами шлунка, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Критерії відбору до обстеження: структурні зміни слизової оболонки шлунка — атрофія в тілі шлунка, кишкова метаплазія в тілі та/або антральному відділі шлунка за результатами гістологічного дослідження біоптатів. Ендоскопічні обстеження проводили за загальноприйнятою методикою з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія). Ультразвукове дослідження ШЗ виконували на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan) з вико-



**Рисунок 1 — Рівень VEGF у сироватці крові хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі ШЗ**

ристанням мультимодального лінійного трансдюсера з частотою 5–12 МГц. Огляд ШЗ проводили згідно зі стандартною методикою, яка складається з двох основних взаємозв'язаних частин: послідовності дій та вибору УЗ-режиму. Для аналізу структурних характеристик ШЗ користувалися В-режимом, кольоровим й енергетичним картуванням.

Хворі були розподілені на групи з урахуванням виявлених змін у структурі ШЗ: I група — 19 осіб із вузловими змінами, II — 18 осіб із дифузними змінами, III — 8 осіб без змін ШЗ. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Рівень IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ», м. Новосибірськ. Принцип методу ELISA засновано на кількісному визначенні антигена — безпосередньо його пошарового зв'язування «сендвіч» зі специфічними до нього антитілами. Дослідження проводили відповідно до інструкції для кожного тест-набору.

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок медіани (Me),

нижнього та верхнього кватилів (Q25; Q75). Порівняння кількісних показників здійснювали за допомогою Kruskal — Wallis test та U-критерію Мана — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ( $p < 0,05$ ). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена ( $r$ ).

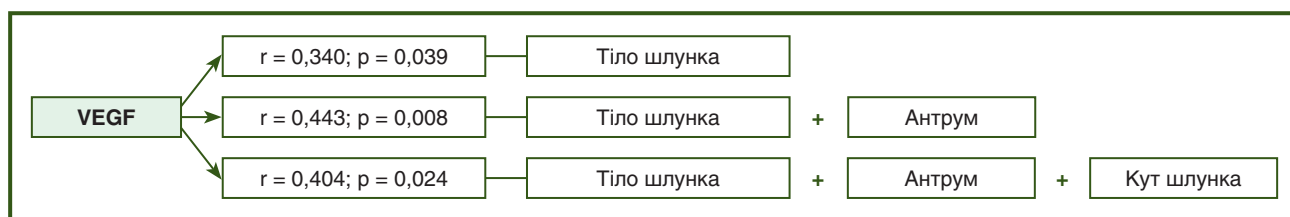
## Результати

У 82,2 % пацієнтів із передраковими станами шлунка за сонологічними даними виявили зміни в структурі ШЗ ( $n = 37$ ), вузлові зміни — у 42,2 % хворих ( $n = 19$ ). Середній вік у групі пацієнтів із вузловими змінами був більшим порівняно з пацієнтами з дифузними змінами ШЗ та без змін — ( $65,4 \pm 1,9$ ), ( $55,8 \pm 3,2$ ), ( $57,7 \pm 3,6$ ) року відповідно, що порівняно з групою з дифузними змінами набуло рівня вірогідності ( $p < 0,01$ ).

За результатами імунологічного обстеження виявлено підвищення рівня VEGF у пацієнтів зі змінами в структурі ШЗ: і в групі пацієнтів із вузловими змінами, і при дифузних змінах у 4,3 та у 2,5 раза порівняно з контролем, ( $p < 0,05$ ) і ( $p < 0,05$ ) відповідно. Причому при вузлових змінах його вміст вірогідно вищий (в 1,7 та в 2,9 раза) порівняно з рівнем у групі хворих із дифузними змінами та без змін ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$  з урахуванням поправки Бонферроні відповідно). За результатами Kruskal — Wallis test вірогідність різниці рівня VEGF між групами становила 0,002.

Результати кореляційного аналізу демонструють наявність зв'язку VEGF та TNF- $\alpha$  ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,004$ ) і IL-8 ( $r = 0,319$ ,  $p = 0,042$ ), що свідчить про вплив проангіогенних факторів на його експресію. Також вміст VEGF асоціюється з віком хворого ( $r = 0,380$ ,  $p < 0,014$ ). Важливою є встановлена пряма асоціація між рівнем VEGF та наявністю кишкової метаплазії за даними гістологічного дослідження в різних локусах шлунка окремо та, що показано уперше, при поширенні кишкової метаплазії в різних локусах — тілі й антрумі та тілі, антрумі і кути шлунка (рис. 2).

Подальший аналіз показав, що рівень IL-8 у сироватці крові був підвищений у 57,9 % (у 11 із 19) хворих I групи, у 44,4 % (у 8 із 18) — II групи та в 37,5 % (у 3 із 8) хворих II групи, хоча медіана значення у II та III групах хворих вірогідно не відрізнялась від контролю (рис. 3). Пацієнтів із вузловими змінами відрізняє вірогідно вищий рівень IL-8 як порівняно з контрольною групою, так і з групою хворих із дифузними змінами ШЗ та без змін у 3,1 ( $p < 0,05$ ), у 2,0 ( $p < 0,05$ ) та у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно.



**Рисунок 2 — Кореляційні зв'язки експресії VEGF та наявності кишкової метаплазії в різних локусах шлунка за даними гістологічного дослідження**

При аналізі показників ІЛ-18 відмінностей між групами не знайдено: медіана рівня ІЛ-18 у досліджених груп хворих статистично не відрізнялась від контрольної групи та між групами хворих (рис. 4).

Концентрація TNF- $\alpha$  змінювалася в групах подібно до змін ІЛ-8. У пацієнтів із вузловим зобом рівень цього цитокіну був значно вищим порівняно з пацієнтами з дифузними змінами ШЦЗ у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), без змін — в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) та з контрольною групою — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). За результатами кореляційного аналізу встановлено прямий зв'язок TNF- $\alpha$  та ІЛ-8 ( $r = 0,487$ ,  $p = 0,001$ ).

### Обговорення

Під час роботи ми встановили підвищення рівня VEGF у пацієнтів із передраковими станами шлунка в поєднанні із патологією ШЦЗ. Важливість VEGF при передракових станах шлунка підтверджується виявленою асоціацією підвищення цього цитокіну з кишковою метаплазією, причому сила асоціації та значимість зростають при дифузній кишковій мета-

плазії. Таке підвищення спостерігали і при дифузних змінах у структурі ШЦЗ, і при вузловому зобі, що збігається з даними, що отримали у своїх дослідженнях Х.-Y. Wang зі співавт. [28], М. Raica зі співавт. [29], G.A. Siregar зі співавт. [32] щодо асоціації збільшення експресії VEGF при передракових станах на відміну від даних D. Liu зі співавт. [30], J.Y. Kim зі співавт. [31] та E.K. Aksoy зі співавт. [34]. Зважаючи на відсутність підвищення VEGF у пацієнтів із передраковими станами, але без змін у ШЦЗ, можна було б пов'язати таке підвищення з патологією ШЦЗ. Проте такий висновок протирічав би даним досліджень J.J. Su зі співавт. [36], B. Bilgici зі співавт. [37], G. Naytaoglu зі співавт. [38], які не виявили асоціації підвищення VEGF при доброякісних вузлових змінах у ШЦЗ.

Важливими є отримані нами дані, що в пацієнтів із передраковими змінами і вузловим зобом рівень VEGF був вірогідно вищим порівняно з підвищеним його рівнем при дифузних змінах у ШЦЗ. Супроводжується таке підвищення взаємопов'язаною індукцією синтезу прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та ІЛ-8 (рис. 6). Найвищі

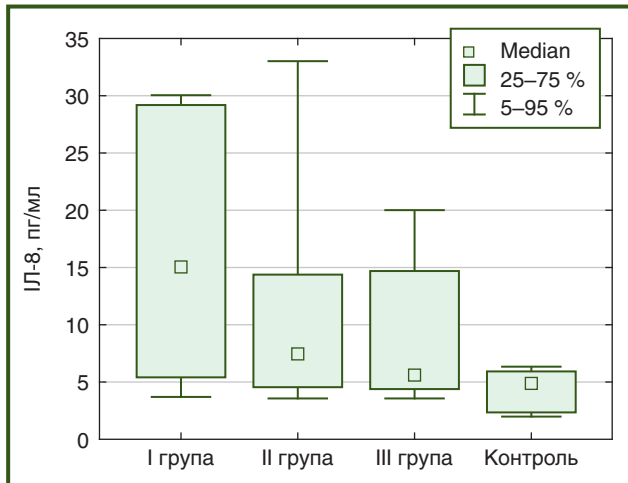


Рисунок 3 — Рівень ІЛ-8 у сироватці крові хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі ШЦЗ

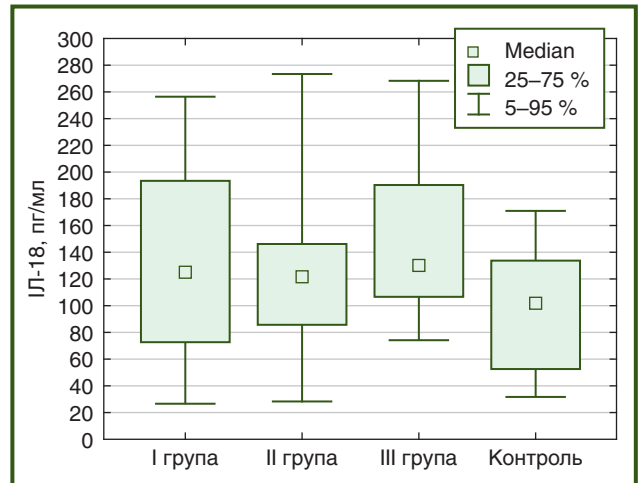


Рисунок 4 — Рівень ІЛ-18 у сироватці крові хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі ШЦЗ

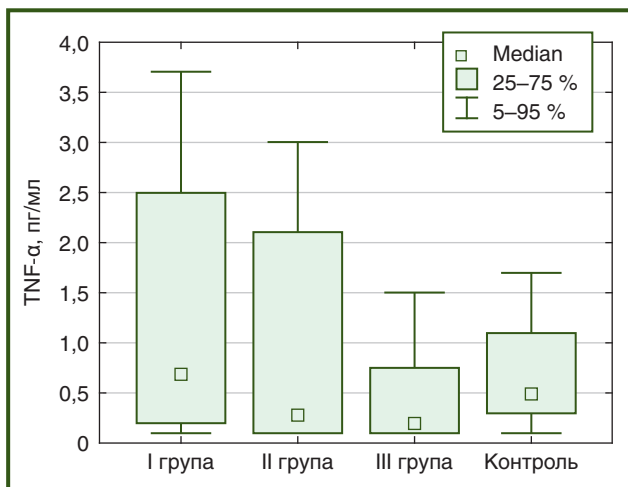


Рисунок 5 — Рівень TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих із передраковими станами шлунка залежно від змін у структурі ШЦЗ

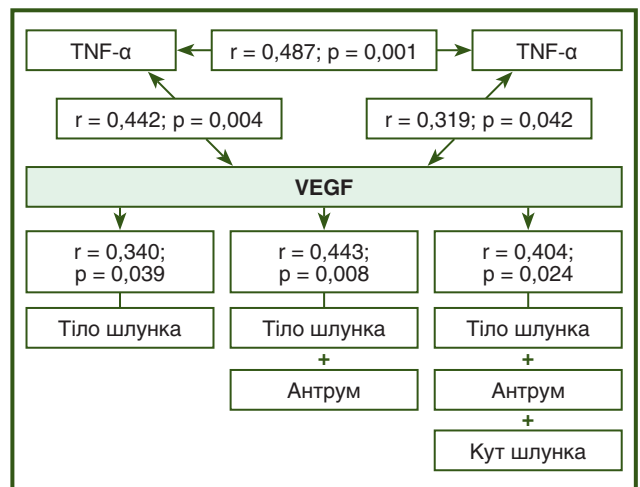


Рисунок 6 — Виявлені кореляційні зв'язки цитокінів VEGF, TNF- $\alpha$  та ІЛ-8 у хворих із передраковими станами шлунка

показники TNF- $\alpha$  свідчать про значні зміни системи імунної відповіді при поєднанні передракових станів та вузлового зобі, що підтверджує кореляцію ступеня підвищення вмісту даного цитокіну в сироватці крові з тяжкістю захворювання. З огляду на дані F. Soracchini зі співавт. [40] щодо проонкогенної дії TNF- $\alpha$  при захворюваннях ШЧЗ та E.K. Aksoy зі співавт. — при аденокарциномі шлунка [34] та дані Z.W. Li зі співавт. щодо ролі ІЛ-8 при передракових станах шлунка [41] така асоціація потребує подальшого вивчення та є перспективною щодо можливості прогнозування більш тяжкого перебігу як передракових станів шлунка, так і вузлового зоба. При розвитку сприятливого перебігу захворювання концентрація TNF- $\alpha$  знижується, тому дослідження сироваткової концентрації даного цитокіну в динаміці може використовуватися для оцінки прогнозу в комплексі з іншими показниками.

## Висновки

1. У 82,2 % пацієнтів із передраковими станами шлунка виявили зміни в структурі ШЧЗ (n = 37), вузлові зміни — у 42,2 % хворих (n = 19), що супроводжуються підвищенням рівня цитокіну VEGF при дифузних змінах у ШЧЗ у 2,5 раза (p < 0,05) і при вузлового зобі в 4,3 раза (p < 0,05) порівняно з контролем, причому при вузлового зобі рівень VEGF був вірогідно вищим також і порівняно з підвищеним його рівнем при дифузних змінах у ШЧЗ (p < 0,01 з урахуванням поправки Бонферроні).

2. У пацієнтів із передраковими станами та вузловим зобом встановлено підвищення рівня TNF- $\alpha$  порівняно з пацієнтами з дифузними змінами ШЧЗ у 2,3 раза (p < 0,05), без змін — в 3,5 раза (p < 0,05) та здоровими особами — в 1,4 раза (p < 0,05), що подібно до підвищення рівня ІЛ-8 у хворих цієї групи порівняно з пацієнтами з дифузними змінами у 2,0 раза (p < 0,05), без змін — у 2,7 (p < 0,05) та контрольною групою — в 3,1 раза (p < 0,05).

3. Підвищення VEGF при поєднанні передракових станів шлунка та вузлового зоба прямо корелює з індукцією синтезу проонкогенного цитокіну TNF- $\alpha$  (r = 0,442, p = 0,004) та прозапального цитокіну ІЛ-8 (r = 0,319, p = 0,042), синтез яких прямо асоціюється між собою (r = 0,487; p = 0,001).

4. Установлено пряму асоціацію між рівнем VEGF та виявленням одночасно кишкової метаплазії в тілі та антрумі (r = 0,443, p = 0,008), кишкової метаплазії в тілі, антрумі та куті шлунка (r = 0,404, p = 0,024), кишкової метаплазії в тілі шлунка (r = 0,340, p = 0,039).

Отже, такі дані свідчать про важливість подальшого вивчення ролі цитокінів у розвитку коморбідності при передракових станах шлунка та перспективи щодо можливості прогнозування несприятливого перебігу поєднаних захворювань.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Робота виконана у межах НДР «Вивчити особливості коморбідного статусу та цитокінового балансу у

хворих із передраковими станами шлунка та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики», ВН.25.01.002.19.

**Внесок авторів в роботу над статтею:** Л.М. Мосійчук — загальне керування проектом; І.В. Кушніренко — концепція дослідження, підготовка вступної частини, обговорення, формулювання висновків; О.М. Татарчук — проведення імунологічних досліджень, аналіз отриманих даних, обговорення результатів, формулювання висновків; І.С. Коненко — проведення та аналіз результатів ультразвукового дослідження; О.П. Пемішко — статистична обробка даних.

## References

1. Brown AR, Simmen RC, Simmen FA. The role of thyroid hormone signaling in the prevention of digestive system cancers. *Int J Mol Sci.* 2013;14(8):16240-16257. doi: 10.3390/ijms140816240.
2. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res.* 2005;33(2):222-227. doi:10.1177/147323000503300210.
3. Abnet CC, Fan JH, Kamangar F, et al. Self-reported goiter is associated with a significantly increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a large population-based Chinese cohort. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1508-1510. doi:10.1002/ijc.21993.
4. Shen Z, Qin Y, Liu Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with the presence of thyroid nodules in the euthyroid population. *PLoS One.* 2013;8(11):e80042. doi:10.1371/journal.pone.0080042.
5. Behrouzian R, Aghdami N. Urinary iodine/creatinine ratio in patients with stomach cancer in Urmia, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2004;10(6):921-924.
6. Golkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, et al. Iodine prophylaxis—the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr.* 2007;46(5):251-256. doi:10.1007/s00394-007-0657-8.
7. Maykova TV, Kushnirenko IV, Zalyubovska OI, Pushkina MI. Poednana patologija gastroduodenal'noi zoni i shhitovidnoi zalozi: mehanizmi formuvannya, pidhodi do bagatofaktornoї diagnostiki i patogenetichnogo likuvannya: posibnik dlja likariv [Combined pathology of the gastroduodenal zone and thyroid gland: mechanisms of formation, approaches to multifactorial diagnosis and pathogenetic treatment: manual for doctors]. Kyiv: KVIZ; 2012. 128p. (in Ukrainian).
8. Portela-Gomes GM, Albuquerque JP, Ferrá MA. Serotonin and gastrin cells in rat gastrointestinal tract after thyroparathyroidectomy and induced hyperthyroidism. *Dig Dis Sci.* 2000;45(4):730-735. doi:10.1023/a:1005495710741.
9. Rafsanjani FN, Z Asl S, Naseri MK, Vahedian J. Effects of thyroid hormones on basal and stimulated gastric acid secretion due to histamine, carbachol and pentagastrin in rats. *Saudi Med J.* 2003;24(4):341-346.
10. Lee JH, Kwon OD, Ahn SH, et al. Reduction of gastrointestinal motility by unilateral thyroparathyroidectomy plus subdiaphragmatic vagotomy in rats. *World J Gastroenterol.* 2012;18(33):4570-4577. doi:10.3748/wjg.v18.i33.4570.
11. Kahraman H, Kaya N, Demirçali A, Bernay I, Tanyeri F. Gastric emptying time in patients with primary hypothyroidism. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(9):901-904. doi:10.1097/00042737-199709000-00014.
12. Santi A, Duarte MM, Moresco RN, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1635-1639.

doi:10.1515/CCLM.2010.309.

13. Stenken JA, Poschenrieder AJ. Bioanalytical chemistry of cytokines--a review. *Anal Chim Acta*. 2015;853:95-115. doi:10.1016/j.aca.2014.10.009.
14. Simbircev AS, Totoljan AA. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectious diseases: news, opinions, education*. 2015;2:82-98. (in Russian).
15. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248-1264. doi:10.1016/j.cell.2019.01.021.
16. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25(4):581-611. doi:10.1210/er.2003-0027.
17. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:4-10. doi:10.1159/000088478.
18. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*. 2014;156(1):1-10. doi:10.1093/jb/mvu031.
19. Costache MI, Ioana M, Iordache S, Ene D, Costache CA, Săftoiu A. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. *Rom J Intern Med*. 2015;53(3):199-208. doi:10.1515/rjim-2015-0027.
20. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):339-351. doi:10.2174/1570161115666170105124038.
21. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467.
22. Moehler M, Gepfner-Tuma I, Maderer A, et al. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer*. 2016;16(1):699. doi:10.1186/s12885-016-2736-9.
23. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(2):328-335. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.132.
24. Ferrari SM, Centanni M, Virili C, et al. Sunitinib in the Treatment of Thyroid Cancer. *Curr Med Chem*. 2019;26(6):963-972. doi:10.2174/0929867324666171006165942.
25. Zhang X, Zhou Y, Wu X, et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors followed by sunitinib compared to followed by imatinib-a multi-center cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):318-323. doi:10.1016/j.ejso.2018.08.001.
26. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(6):385-403. doi:10.1038/nrd.2015.17.
27. Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, et al. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(10):959-966. doi:10.1080/14728222.2017.1371137.
28. Wang XY, Wang LL, Zheng X, Meng LN, Lyu B, Jin HF. Expression of p-STAT3 and vascular endothelial growth factor in MNG-induced precancerous lesions and gastric tumors in rats. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(3):305-313. doi:10.4251/wjgo.v8.i3.305.
29. Raica M, Mogoantă L, Cimpean AM, et al. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in intestinal type gastric carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49(1):37-42.
30. Liu D, He Q, Liu C. Correlations among *Helicobacter pylori* infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):795-799. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06168.x.
31. Kim JY, Jeon TJ, Bae BN, et al. The prognostic significance of growth factors and growth factor receptors in gastric adenocarcinoma. *APMIS*. 2013;121(2):95-104. doi:10.1111/j.1600-0463.2012.02942.x.
32. Siregar GA, Halim S, Sitepu VR. Serum TNF- $\alpha$ , IL-8, VEGF levels in *Helicobacter pylori* infection and their association with degree of gastritis. *Acta Med Indones*. 2015;47(2):120-126.
33. Siregar G, Sari D, Sungkar T. Serum VEGF Levels in *Helicobacter pylori* Infection and Correlation with *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* Genes. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(2):137-141. Published 2017 Mar 19. doi:10.3889/oamjms.2017.031.
34. Aksoy EK, Akpınar MY, Doğan Ö, et al. Clinical Significance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor, Pigment Epithelium-Derived Factor, Tumor Necrosis Factor Alpha, and Progranulin Levels in Patients with Gastric Cancer and Gastric Precancerous Lesions. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(3):537-542. doi:10.1007/s12029-019-00251-8.
35. Klein M, Catargi B. VEGF in physiological process and thyroid disease. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(6):438-448. doi:10.1016/j.ando.2007.09.004.
36. Su JJ, Hui LZ, Xi CJ, Su GQ. Correlation analysis of ultrasonic characteristics, pathological type, and molecular markers of thyroid nodules. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):9-20. doi:10.4238/2015.January.15.2.
37. Bilgici B, Ecemis GC, Tuncel OK, Bayrak IK, Kan EK, Atmaca A. VEGF and GM-CSF levels in nodular thyroid diseases. *Endocrine*. 2014;45(1):61-66. doi:10.1007/s12020-013-9945-7.
38. Haytaoglu G, Kuzu F, Arpacı D, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in serum and thyroid nodules with histopathological and radiological variables. *J Lab Physicians*. 2019;11(1):51-57. doi:10.4103/JLP.JLP\_41\_18.
39. Kilic I, Guldiken S, Sipahi T, et al. Investigation of VEGF and IL-8 Gene Polymorphisms in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Lab*. 2016;62(12):2319-2325. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160403.
40. Coperchini F, Pignatti P, Carbone A, et al. TNF- $\alpha$  increases the membrane expression of the chemokine receptor CCR6 in thyroid tumor cells, but not in normal thyrocytes: potential role in the metastatic spread of thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2016;37(4):5569-5575. doi:10.1007/s13277-015-4418-7.
41. Li ZW, Wu Y, Sun Y, et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1788-1794. doi:10.3748/wjg.v16.i14.1788.
42. Wang YM, Li ZX, Tang FB, et al. Association of genetic polymorphisms of interleukins with gastric cancer and precancerous gastric lesions in a high-risk Chinese population. *Tumour Biol*. 2016;37(2):2233-2242. doi:10.1007/s13277-015-4022-x.

Отримано/Received 12.06.2020

Рецензовано/Revised 03.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2020 ■

Мосийчук А.Н., Кушниренко И.В., Татарчук О.М., Коненко И.С., Петишко О.П.  
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

### Особенности цитокинового баланса у пациентов с предраковыми состояниями желудка в зависимости от изменений в структуре щитовидной железы

**Резюме. Актуальность.** Поиск общих звеньев патогенеза коморбидности при предраковых состояниях желудка и заболеваниях щитовидной железы не теряет актуальности. Именно в этом аспекте важным является изучение цитокинового звена иммунной системы организма при сочетании таких заболеваний. **Цель исследования:** изучить особенности цитокинового баланса по уровню васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), туморнекротизирующего фактора (TNF)  $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) 8 и 18 у пациентов с предраковыми состояниями желудка в зависимости от изменений структуры щитовидной железы. **Материалы и методы.** Обследовано 45 пациентов с предраковыми состояниями желудка. Критерии включения в обследование: кишечная метаплазия в теле и/или антральном отделе желудка, атрофия в теле желудка. По результатам ультразвукового обследования щитовидной железы (ЩЖ) пациенты разделены на группы: I группа — 19 пациентов с узловыми изменениями, II группа — 18 пациентов с диффузными изменениями, III — 8 пациентов без изменений в ЩЖ. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. В сыворотке крови определяли уровень ИЛ-8, ИЛ-18, TNF- $\alpha$ , VEGF иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-БЕСТ», г. Новосибирск. **Результаты.** У 82,2 % пациентов с предраковыми состояниями желудка выявили изменения в структуре ЩЖ ( $n = 37$ ), узловые изменения — у 42,2 % больных ( $n = 19$ ). Концентрация ИЛ-8 у пациентов I группы была выше по сравнению со II, III и контрольной группами — в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), в 2,7 ( $p < 0,05$ ) и в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрация TNF- $\alpha$  в

I группе была достоверно выше по сравнению со II, III и контрольной группами в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Установлена корреляционная связь уровня TNF- $\alpha$  с ИЛ-8 ( $r = 0,487$ ,  $p = 0,001$ ). Уровень VEGF был достоверно повышен в I группе в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ) и во II группе в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Также у пациентов I группы его содержание было достоверно выше в 1,7 и в 2,9 раза по сравнению со II и III группами ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  с учетом поправки Бонферрони соответственно). По результатам Kruskal — Wallis test, разница уровня VEGF между группами составила 0,002. Экспрессия VEGF коррелирует с уровнем TNF- $\alpha$  ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,004$ ) и ИЛ-8 ( $r = 0,319$ ,  $p = 0,042$ ). Установлена прямая ассоциация между уровнем VEGF и выявлением одновременно кишечной метаплазии в теле и антруме ( $r = 0,443$ ,  $p = 0,008$ ), кишечной метаплазии в теле, антруме и углу желудка ( $r = 0,404$ ,  $p = 0,024$ ), кишечной метаплазии в теле желудка ( $r = 0,340$ ,  $p = 0,039$ ). **Выводы.** У пациентов с предраковыми состояниями желудка в 82,2 % случаев выявлены изменения в структуре ЩЖ, которые сопровождаются повышением уровня VEGF, который прямо коррелирует с кишечной метаплазией в желудке. У 42,2 % пациентов выявлены узловые изменения в ЩЖ, которые сопровождаются также и повышением уровней ИЛ-8 и TNF- $\alpha$ . Такие данные свидетельствуют о важности дальнейшего изучения роли цитокинов в развитии коморбидности при предраковых состояниях желудка.

**Ключевые слова:** атрофия; метаплазия; дисплазия; щитовидная железа; цитокины; васкулоэндотелиальный фактор роста

L.M. Mosiychuk, I.V. Kushnirenko, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko  
 SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Features of cytokine balance in patients with precancerous gastric lesions depending on the changes in the structure of the thyroid gland

**Abstract. Background.** The study of the cytokine balance is important due to searching the general links of the pathogenesis of comorbidity in precancerous gastric lesions and thyroid diseases. The purpose was to determine the peculiarities of the cytokine balance in terms of the level of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrotizing factor (TNF)  $\alpha$ , interleukins (IL) 8 and IL-18 in patients with precancerous gastric lesions depending on the changes in the structure of the thyroid gland. **Materials and methods.** Forty-five patients with precancerous gastric lesions were examined. Inclusion criteria were as follows: intestinal metaplasia in the body and/or antrum, atrophy in the body of the stomach. According to the results of an ultrasound examination of the thyroid gland, patients are divided into the groups: group I — 19 patients with nodular changes, group II — 18 patients with diffuse changes, and group III — 8 patients without changes. The control group included 10 healthy individuals. The level of IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , VEGF was determined in the blood serum by the enzyme immunoassay using reagent kits of the Vector-BEST company, Novosibirsk, Russia. **Results.** 82.2 % patients with precancerous gastric lesions developed the changes in the structure of the thyroid gland ( $n = 37$ ), 42.2 % ( $n = 19$ ) had nodular changes in. The concentration of IL-8 in patients of group I was higher compared with group II, III and control group by 2.0 ( $p < 0.05$ ), 2.7 ( $p < 0.05$ ), and 3.1 times ( $p < 0.05$ ), respectively. The concentration of TNF- $\alpha$  in group I was significantly higher compared with the II, III and control groups by 2.3 ( $p < 0.05$ ), 3.5 ( $p < 0.05$ ), and 1.4 times

( $p < 0.05$ ), respectively. A correlation between the level of TNF- $\alpha$  and IL-8 ( $r = 0.487$ ,  $p = 0.001$ ) was established. The level of VEGF was significantly increased in group I by 4.3 times ( $p < 0.05$ ) and in group II by 2.5 times ( $p < 0.05$ ) compared with the control. Also, in patients of group I, its content was significantly higher — 1.7 and 2.9 times compared with groups II and III ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , taking into account the Bonferroni correction, respectively). According to the results of the Kruskal-Wallis test, the difference in VEGF level between groups was 0.002. VEGF expression correlates with the level of TNF- $\alpha$  ( $r = 0.442$ ,  $p = 0.004$ ) and with the level of IL-8 ( $r = 0.319$ ,  $p = 0.042$ ). A direct association was found between the level of VEGF and the simultaneous detection of intestinal metaplasia in the body and antrum ( $r = 0.443$ ,  $p = 0.008$ ), intestinal metaplasia in the body, antrum and angle of the stomach ( $r = 0.404$ ,  $p = 0.024$ ), intestinal metaplasia in the stomach body ( $r = 0.340$ ,  $p = 0.039$ ). **Conclusions.** 82.2 % patients with precancerous gastric lesions were found to have the changes in the structure of the thyroid gland, which is accompanied by an increase in the VEGF level, which directly correlates with the intestinal metaplasia in the stomach. 42.2 % of patients showed nodular changes in the thyroid gland, which is also accompanied by an increase in the levels of IL-8 and TNF- $\alpha$ . Such data indicate the importance of further studying of the role of cytokines in the development of comorbidity in precancerous gastric lesions.

**Keywords:** atrophy; metaplasia; dysplasia; thyroid gland; cytokines; vascular endothelial growth factor