УДК 616.33-036.3-006-07-055 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.4.2021.247911*

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Ґендерні особливості цитокінового профілю у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом

For citation: Gastroenterologìa. 2021;55(4):217-222. doi: 10.22141/2308-2097.55.4.2021.247911

Резюме. *Хронічний атрофічний гастрит, безумовно, залишається актуальною проблемою гастроентерології, однак дані щодо статевих відмінностей вмісту цитокінів при цій патології досить суперечливі.* ***Мета:*** *оцінити ґендерні особливості цитокінового профілю у хворих на хронічний атрофічний гастрит.* ***Матеріали та методи.*** *В дослідження було включено 120 хворих, які за результатами гістологічного дослідження біоптатів мали атрофію в тілі шлунка. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, серед яких чоловіків та жінок було порівну. В усіх хворих оцінювали рівень інтерлейкінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18), фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) імуноферментним методом із використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» та аналізатора Stat Fax 303 Plus.* ***Результати.*** *У чоловіків із хронічним атрофічним гастритом спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, зокрема рівень ІЛ-18 вищий у 1,7 раза (p < 0,05), ніж у жінок. У 46,2 % пацієнтів рівень ІЛ-8 також був підвищеним у чоловіків в 1,3 раза (p > 0,05) порівняно з жінками. Рівень протизапального цитокіну (ІЛ-10) не має суттєвої ґендерної різниці у хворих із передракovими станами шлунка. Медіана коефіцієнта співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків в 2 рази вища порівняно з жінками: 65,36 (21,67; 154,25) проти 32,15 (12,76; 191,85) (p < 0,05). В осіб чоловічої статі в 1,5 раза більший і коефіцієнт співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10, який становить 2,25 (1,29; 7,68) проти 1,49 (0,75; 9,78), але ця різниця не була статично значущою. Вміст VEGF у сироватці крові чоловіків перевищував аналогічний показник у жінок в 1,4 раза (p < 0,05). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між умістом VEGF та рівнем TNF-α (r = 0,47; p < 0,05), ІЛ-8 (r = 0,42; p < 0,05), ІЛ-18 (r = 0,58; p < 0,05) підтверджують дані про посилення експресії VEGF під впливом багатьох проангіогенних факторів росту та прозапальних цитокінів.* ***Висновки.*** *Чоловіки при підвищенні рівня ІЛ-18 та VEGF більш як на 30 % потребують динамічного спостереження з метою раннього виявлення структурних змін слизової оболонки шлунка передракової спрямованості.*

Ключові слова: *атрофічний гастрит; цитокіновий баланс; ґендерні особливості.*

Вступ

Передракові стани шлунка, до яких належить і хронічний атрофічний гастрит, безумовно, залишаються актуальною проблемою гастроентерології. Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні цієї патології, на жаль, залишається чимало питань щодо прогнозування перебігу хронічного гастриту на етапах розвитку кишкової метаплазії та дисплазії слизової оболонки шлунка з урахуванням усіх можливих факторів ризику, зокрема статі пацієнта. Відомо, що чоловіки та жінки різняться не лише біологічно (біологія, фізіологія, генетика), але й за способом життя та звичками (паління, харчування, фізична активність), а також здатністю справлятися зі стресом. Тому існують особливості в поширеності хвороб за статтю [1, 2].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Татарчук О.М., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контакт. тел.: +380509363342
For correspondence: Tatarchuk O.M., SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +380509363342
Full list of author information is available at the end of the article.

У сучасних концепціях патогенезу ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту велике значення надається порушенням у нейроендокринній системі травного тракту, які мають ґендерні особливості. Цікавим є вивчення ролі в формуванні ерозивних процесів функції ендотелію, моторної активності шлунково-кишкового тракту, процесів мікроциркуляції і регенерації [3], що також залежать від статі хворих.

Статеві відмінності дуже важливі для фізіології і патології. Наприклад, у постпубертатному віці жінки мають більш високий ризик розвитку хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту [4, 5].

На сьогодні широко відоме поняття «ґендерна медицина», яке враховує відмінності між чоловіками та жінками щодо всіх патофізіологічних шляхів, клінічних характеристик і фармакологічної чутливості, а також способу життя і культурних аспектів [6].

Активну участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму беруть цитокіни, які зумовлюють широкий спектр біологічних ефектів, регулюють розвиток місцевих запальних процесів у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини й епітелію, у межах імунної системи здійснюють зв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом. На рівні організму цитокіни забезпечують міжклітинну взаємодію в імунній системі, здійснюють зв'язок між імунною, ендокринною, нервовою та іншими системами, забезпечують їх залучення в організацію й регуляцію захисних реакцій [7, 8].

У деяких працях [9, 10] вказано, що за рівнем прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), можливо судити про активність запального процесу в гастродуоденальній зоні.

Дані щодо статевих відмінностей рівня захворюваності та вмісту цитокінів досить суперечливі. Так, деякі автори пишуть про відсутність різниці між чоловіками та жінками у світовій популяції [11]. Тоді як, за даними Liou та співавт., чоловіки більш схильні до захворювання на рак шлунка [12]. В дослідженнях Yuan не встановлено статистично значимої різниці рівня трансформуючого фактора росту β1 між чоловіками та жінками [13].

Мета роботи: оцінити ґендерні особливості цитокінового профілю у хворих на хронічний атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих на хронічний атрофічний гастрит, які перебували у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики. Критерії відбору до обстеження: атрофія в тілі шлунка за результатами гістологічного дослідження біоптатів.

Серед обстежених пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом переважали жінки (n = 91; 75,8 %) віком від 30 до 82 років, у середньому (62,6 ± 2,3) року; чоловіків було 29 (24,2 %) осіб віком від 33 до 81 року, у середньому (57,5 ± 4,3) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, серед яких чоловіків та жінок було порівну.

Рівень ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, TNF-α, VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом із використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (м. Новосибірськ, Росія) та аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів провели 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 квартилів (Q_{25}; Q_{75}). Порівняння кількісних показників здійснювали за до-

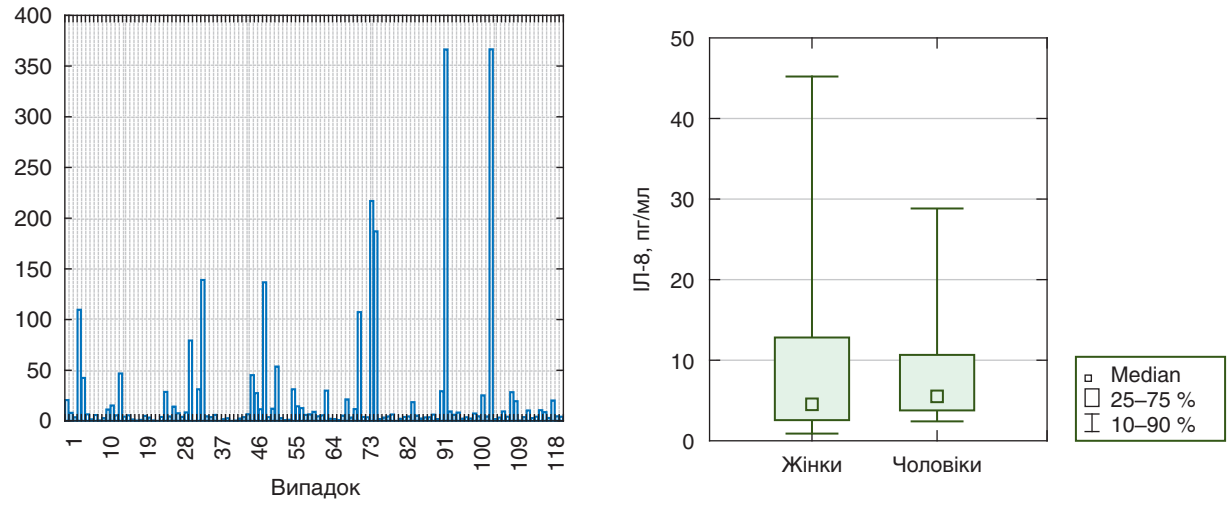

Рисунок 1 — Вміст ІЛ-8 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

помогою U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Проведені нами дослідження показали, що в 46,2 % випадків рівень ІЛ-8 був підвищеним порівняно з показниками в контрольній групі. При цьому дані щодо ІЛ-8 у сироватці крові жінок вірогідно не відрізнялись від контрольних значень: 4,6 (2,55; 12,4) пг/мл проти 3,5 (2,62; 5,2) пг/мл ($p > 0,05$). Водночас у чоловіків вміст цього цитокіну був вірогідно підвищеним до 5,35 (3,63; 10,53) пг/мл ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно з жінками (рис. 1).

Аналогічна картина мала місце при аналізі вмісту ІЛ-18, що вірогідно не відрізнявся у жінок від контрольних значень, становлячи 105,6 (64,6; 184,65) пг/мл, тоді як у чоловіків рівень ІЛ-18 був вірогідно підвищеним до 177,7 (129,35; 224,25) пг/мл ($p < 0,05$) проти 101,7 (54,5; 130,9) пг/мл у контрольній групі. Медіана концентрації ІЛ-18 у чоловіків була вище в 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з жінками (рис. 2).

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що рівень ІЛ-18 позитивно корелював із чоловічою статтю хворого ($r = 0,61$; $p < 0,05$) та наявністю кишкової метаплазії в куті шлунка ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Рівень TNF-α не мав ґендерної різниці, дорівнюючи у чоловіків 0,40 (0,20; 2,00) пг/мл та в жінок — 0,30 (0,10; 1,20) пг/мл (рис. 3). Статистично значущої різниці вмісту TNF-α у хворих обох статей та осіб контрольної групи не встановлено, однак у 25 % випадків відзначено підвищення рівня цього цитокіну.

Медіана рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у жінок та чоловіків була вірогідно зниженою до 3,05 (1,0; 6,08) пг/мл та 2,6 (0,68; 6,38) пг/мл порівняно з контрольною групою — 7,55 (4,3; 13,9) пг/мл та 6,81 (3,9; 11,4) пг/мл відповідно (рис. 4). При цьому статистично значущої різниці щодо концентрації ІЛ-10 залежно від статті виявлено не було.

Подальший аналіз коефіцієнтів співвідношення про- та протизапальних цитокінів показав, що у чо-

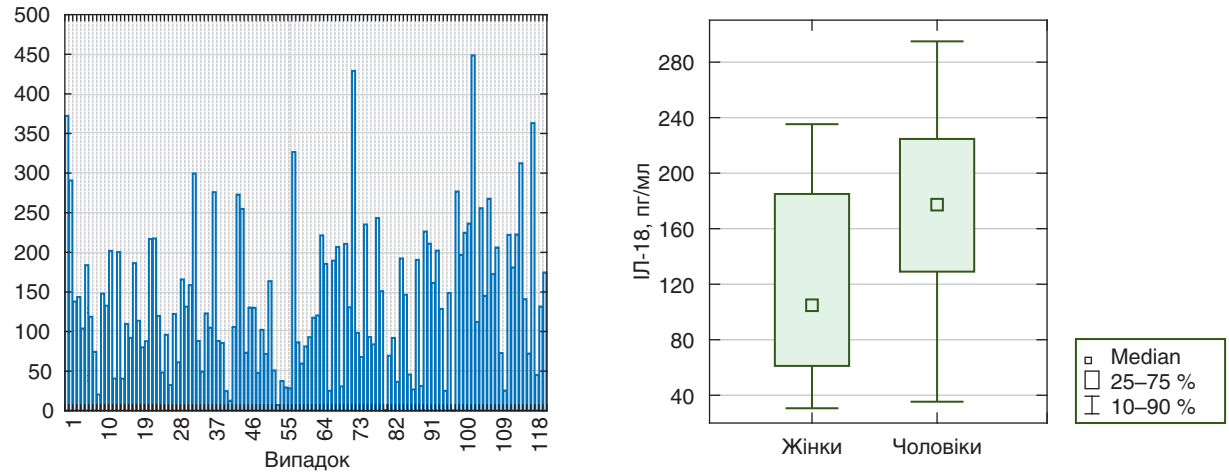

Рисунок 2 — Вміст ІЛ-18 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

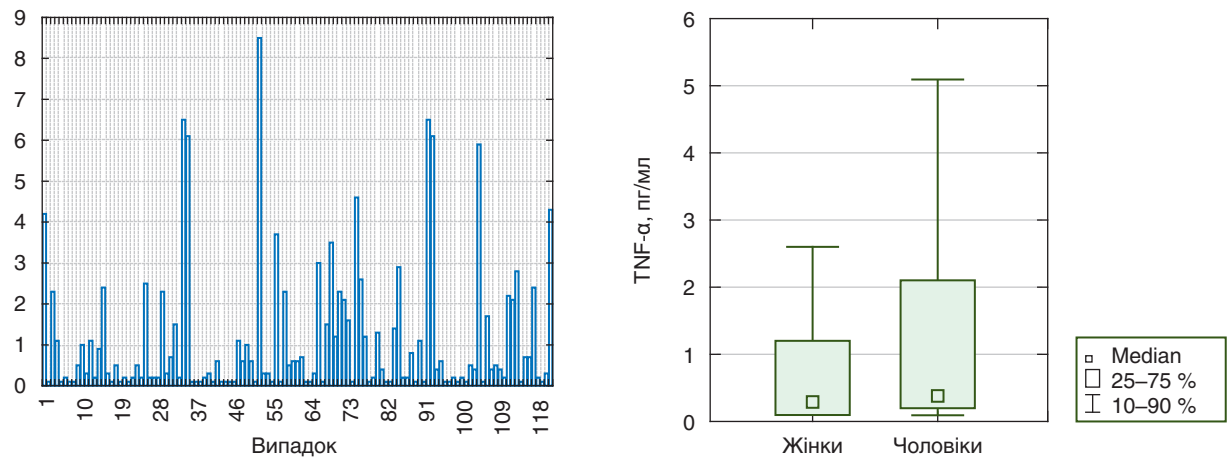

Рисунок 3 — Вміст TNF-α у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

ловіків спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів (рис. 5). Так, медіана коефіцієнта співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків в 2 рази вища порівняно з жінками: 65,36 (21,67; 154,25) проти 32,15 (12,76; 191,85) ($p < 0,05$). В осіб чоловічої статі в 1,5 раза більший і коефіцієнт співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10, який становить 2,25 (1,29; 7,68) проти 1,49 (0,75; 9,78), але ця різниця не була статично значущою.

При оцінці вмісту VEGF у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі встановлено, що у чоловіків рівень VEGF був вірогідно підвищений в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з жінками: 288,35 (173,68; 415,50) мОд/мл проти 229,90 (126,10; 329,0) мОд/мл (рис. 6).

Отже, встановлене підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові не індукує секрецію протизапальних цитокінів, що може сприяти прогресуванню запальних процесів у хворих на хронічний атрофічний гастрит. У чоловіків уміст прозапальних цитокінів і VEGF вірогідно вищий, ніж у жінок. Крім того, встановлені прямі кореляційні зв'язки між умістом VEGF і рівнем TNF-α ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ІЛ-8

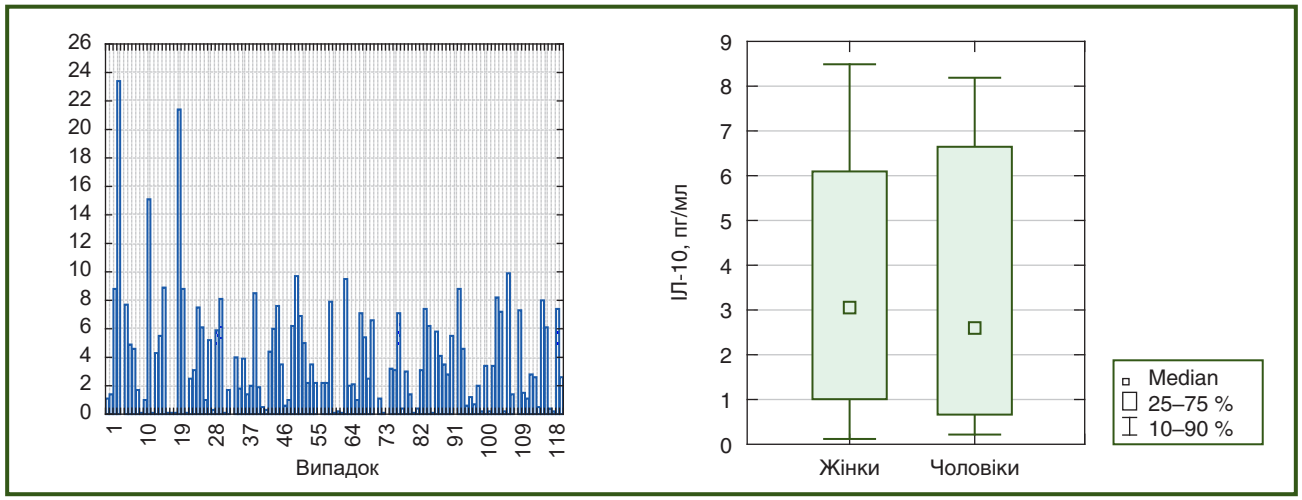

Рисунок 4 — Вміст ІЛ-10 у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

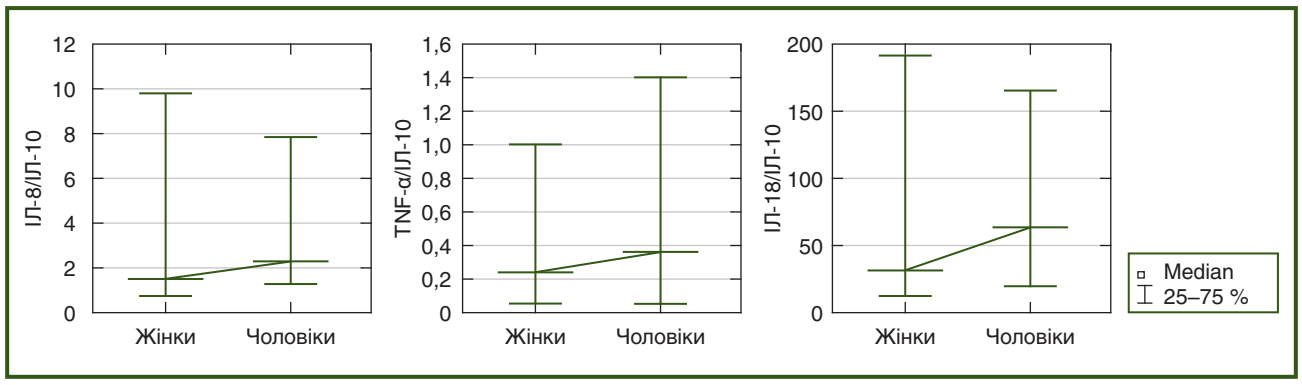

Рисунок 5 — Співвідношення про- та протизапальних цитокінів у обстежених хворих

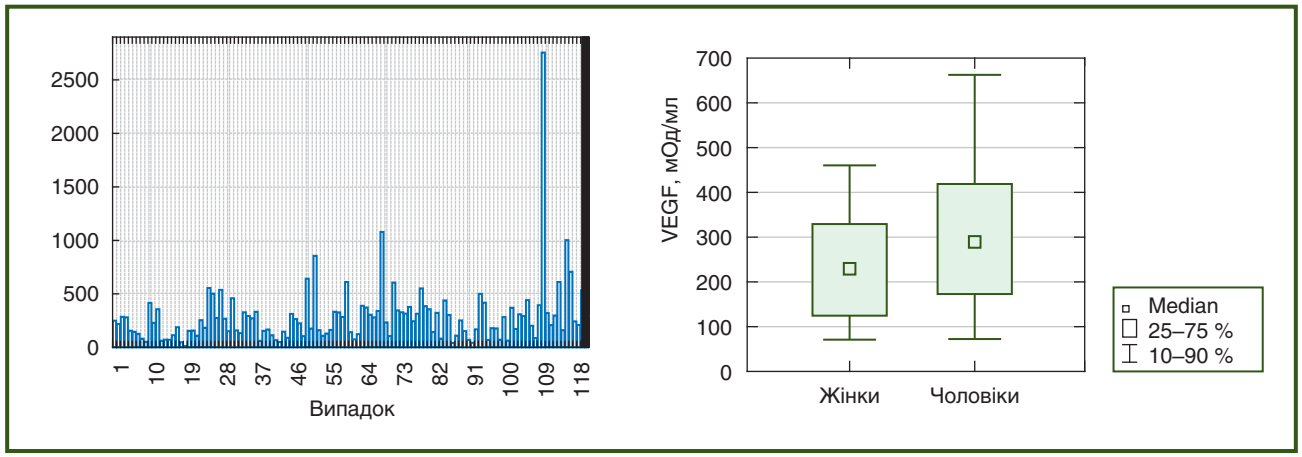

Рисунок 6 — Вміст VEGF у хворих із передраковими станами шлунка залежно від статі

(r = 0,42; p < 0,05), ІЛ-18 (r = 0,58; p < 0,05) підтверджують дані про посилення експресії VEGF під впливом багатьох проангіогенних факторів росту та прозапальних цитокінів.

Висновки

1. У чоловіків із хронічним атрофічним гастритом спостерігається більш виражений дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, зокрема рівень ІЛ-18 вищий у 1,7 раза (p < 0,05) в осіб чоловічої статі, ніж у жінок. Вміст VEGF у сироватці крові чоловіків перевищував аналогічний показник у жінок у 1,4 раза (p < 0,05).

2. Рівень протизапального цитокіну (ІЛ-10) не має суттєвої ґендерної різниці у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом.

3. Чоловіки при підвищенні рівня ІЛ-18 та VEGF більш як на 30 % потребують динамічного спостереження з метою раннього виявлення структурних змін слизової оболонки шлунка передракової спрямованості.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості коморбідного статусу та цитокінового балансу у хворих із передраковими станами шлунка та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0117U000579). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: *Мосійчук Л.М.* — концепція та дизайн дослідження; *Татарчук О.М.* — проведення імунологічних досліджень та їх аналіз, оформлення статті; *Петішко О.П.* — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті.

References

1. Asfandiyarova NS, Dashkevich OV, Zaikina EV, et al. Gender and age structure of multiple chronic diseases in patients of Ryazan region. Klinicist. 2017;11(3-4):65-72. doi:10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-65-72. (in Russian).

2. Dzyuba OM, Chepelevska LA, Karamzina LA. Current trends mortality of the working-age population from diseases of the digestive organs. Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine. 2016;(67):24-29. doi:10.11603/1681-2786.2016.1.6591. (in Ukrainian).

3. Gonzalez Z, Loganathan P, Sarosiek I, McCallum RW. Gender-Related Differences in Gastroparesis. Am J Med Sci. 2020 Nov;360(5):474-483. doi:10.1016/j.amjms.2020.04.018.

4. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. Digestion. 2020;101(Suppl 1):98-104. doi:10.1159/000504701.

5. Pershko AM, Grinevich VB, Solovyov IA, Shotik AV, Kurilo DP. Private questions of the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(153):140-149. (in Russian).

6. Ostan R, Monti D, Gueresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. Clin Sci (Lond). 2016 Oct 1;130(19):1711-1725. doi:10.1042/CS20160004.

7. Pasiieshvili TM. The evaluation of specific changes and diagnostic informativeness of the cytokine profile in young patients with gastroesophageal reflux disease, occurring against the background of autoimmune inflammation. Modern gastroenterology. 2019;(106):16-21. doi:10.30978/MG-2019-2-16. (in Ukrainian).

8. Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, Akanuma T, Nakatsukasa H. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Jul 2;10(7):a028571. doi:10.1101/cshperspect.a028571.

9. Negovan A, Iancu M, Tripon F, Crauciuc A, Mocan S, Bănescu C. Cytokine TGF-β1, TNF-α, IFN-γ and IL-6 Gene Polymorphisms and Localization of Premalignant Gastric Lesions in Immunohistochemically H. pylori-negative Patients. Int J Med Sci. 2021 May 21;18(12):2743-2751. doi:10.7150/ijms.60517.

10. Esedov EM, Akbieva DS. Proinflammatory cytokines in the gastric juice in acid-related diseases before and after standart therapy. Klin Lab Diagn. 2019;64(8):484-489. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-8-484-489. (in Russian).

11. Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a "Western" disease. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar;30(3):440-445. doi:10.1111/jgh.12859.

12. Yuan XL, Chen L, Zhang TT, et al. Gastric cancer cells induce human CD4+Foxp3+ regulatory T cells through the production of TGF-β1. World J Gastroenterol. 2011 Apr 21;17(15):2019-2027. doi:10.3748/wjg.v17.i15.2019.

13. Liou JM, Lin JT, Huang SP, et al. RANTES-403 polymorphism is associated with reduced risk of gastric cancer in women. J Gastroenterol. 2008;43(2):115-23. doi:10.1007/s00535-007-2136-7.

Отримано/Received 28.10.2021
Рецензовано/Revised 10.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 25.11.2021

Information about authors
L.M. Mosyichuk, MD, PhD, Head of the Department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lidiya.gastro@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9296-9473
O.M. Tatarchuk, PhD, Senior researcher of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; http://orcid.org/0000-0002-0672-972x
O.P. Petishko, Researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Financial Support. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" within the framework of the research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and to substantiate new approaches to diagnostic and treatment tactics" (state registration number 0117U000579). All patients signed an informed consent to participate in this study.
Contribution of authors: *Mosyichuk L.M.* — concept and design of research; *Tatarchuk O.M.* — conducting immunological tests and their analysis, writing an article; *Petishko O.P.* — creation of an electronic database, statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosiychuk, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Gender features of the cytokine profile in patients with chronic atrophic gastritis

Abstract. ***Background.*** Chronic atrophic gastritis certainly remains an urgent problem of gastroenterology but data on sexual differences in the content of cytokines in this pathology are quite contradictory. The purpose of the study: to assess the gender characteristics of the cytokine profile in patients with chronic atrophic gastritis. ***Materials and methods.*** The study included 120 patients with gastric atrophy, according to histological examination of biopsies. The control group consisted of 20 healthy individuals, men and women equally. In all patients, we have evaluated the levels of interleukins (IL-8, IL-10, IL-18), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), vasculoendothelial growth factor (VEGF) by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate reagent from Vector-BEST kits and the Stat Fax 303 Plus analyzer. ***Results.*** In men with chronic atrophic gastritis, there is a more pronounced imbalance towards pro-inflammatory cytokines, in particular the level of IL-18 is 1.7 times higher ($p < 0.05$) than in women. In 46.2 % of cases, the content of IL-8 was also elevated in men by 1.3 times ($p > 0.05$) compared to women. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 does not have a significant gender difference in patients with precancerous conditions of the stomach. The median of IL-18/IL-10 ratio in men is 2 times higher than in women: 65.36 (21.67; 154.25) vs. 32.15 (12.76; 191.85) ($p < 0.05$). In males, IL-8/IL-10 ratio is also 1.5 times higher, which is 2.25 (1.29; 7.68) vs. 1.49 (0.75; 9.78) but this difference was not statically significant. Serum content of VEGF in men exceeded the same indicator in women by 1.4 times ($p < 0.05$). Direct correlation between VEGF content and the levels of TNF-α ($r = 0.47$, $p < 0.05$), IL-8 ($r = 0.42$, $p < 0.05$), IL-18 ($r = 0.58$, $p < 0.05$) confirm the evidence of increased VEGF expression under the influence of many pro-angiogenic growth factors and proinflammatory cytokines. ***Conclusions.*** With an increase in the level of IL-18 and VEGF by more than 30 %, men require dynamic monitoring for early detection of precancerous structural changes in the gastric mucosa.
Keywords: atrophic gastritis; cytokine balance; gender features