

УДК 16.33-002.17:616.441]-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.502>

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

Цитокиновий профіль у хворих на атрофічний гастрит в умовах коморбідності з патологією щитоподібної залози

For citation: Gastroenterologia. 2022;56(3):143-148. doi: 10.22141/2308-2097.56.3.2022.502

Резюме. Актуальність. Оптимізація тактики ведення пацієнтів з передраковими станами шлунка в умовах коморбідної патології є актуальним завданням гастроентерології. **Мета дослідження:** оцінити вміст про- і протизапальних цитокінів, а також рівень васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) при різних ступенях вираженості васкуляризації щитоподібної залози у хворих на атрофічний гастрит. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження 120 хворих на атрофічний гастрит з патологією щитоподібної залози. Усім обстеженим проводилось сонологічне дослідження щитоподібної залози на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan), за результатами якого у 82 (68,3 %) випадків встановлено скудну васкуляризацію паренхіми; у 20 (16,7 %) хворих діагностовано помірну васкуляризацію і у 18 (15,0 %) пацієнтів спостерігали виражену васкуляризацію паренхіми щитоподібної залози. Кількісний вміст цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, фактора некрозу пухлини альфа), VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом реактивами фірми «Вектор-БЕСТ». **Результати.** Серед пацієнтів зі скудною васкуляризацією майже в половині — 39 (47,6 %) осіб — діагностовано лише атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, у той час як у третині випадків серед хворих з вираженою васкуляризацією діагностовані диспластичні зміни слизової оболонки шлунка. Кишкову метаплазію виявляли в половині випадків незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози. У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокиновий дисбаланс з найбільшим зсувом при вираженій васкуляризації паренхіми щитоподібної залози за рахунок збільшення в 4 рази рівня прозапальних цитокінів ІЛ-8 ($p < 0,05$) і в 1,7 рази — ІЛ-18 ($p < 0,05$) з одночасним зниженням в 3,2 рази вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірно і вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози був вірогідно підвищений у 1,5 рази ($p < 0,05$) і 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з рівнем у хворих зі скудною васкуляризацією. **Висновки.** У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокиновий дисбаланс, який поглиблюється при збільшенні вираженості васкуляризації щитоподібної залози, що, можливо, пов'язано зі спільними патогенетичними механізмами розвитку коморбідної патології. **Ключові слова:** атрофічний гастрит; цитокіни; васкулоендотеліальний фактор росту; васкуляризація паренхіми щитоподібної залози

Вступ

Атрофічний гастрит, який визнано передраковим станом шлунка, залишається одним з найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Відомо, що атрофічний гастрит визначається заміщенням відповідних залозистих структур шлунка сполучною тканиною (неметапластична атрофія) або іншим,

невласним епітелієм (метапластична атрофія) на фоні хронічного запалення. Атрофічний гастрит є першим у багатоступінчастому передраковому каскаді, подальші стадії якого включають кишкову метаплазію, дисплазію і, зрештою, аденокарциному шлунка [3, 4]. Поширеність атрофічного гастриту за даними біопсії становить 33,4 і 31,6 % у загальній популяції та окремих клінічних

© 2022. 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: Мосійчук Л.М., д.м.н., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +380567564440

For correspondence: Mosiychuk L.M., MD, PhD, Head of the department of gastrointestinal and duodenal diseases, dietetics and medical nutrition, 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: +380567564440

Full list of authors information is available at the end of the article.

умовах відповідно, тоді як поширеність за даними серології становить 23,9 і 27,0 % у тій же когорті населення [5]. За оцінками дослідників, ризик прогресування атрофічного гастриту до аденокарциноми шлунка коливається від 0,1 до 0,3 % на рік, але може бути вищим залежно від тяжкості перебігу і стадії, наявності кишкової метаплазії, а також супутньої патології [6].

Останнім часом коморбідність гастроентерологічної і тиреоїдної патології збільшується, що є наслідком наявності спільних патогенетичних ланок. Імовірно, такими ланками є системне запалення й оксидативний стрес, оскільки вони збільшують частоту загострень і підвищують ризик виникнення несприятливих подій [7]. Також існує встановлений зв'язок між автоімунним гастритом і автоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ), можливо, пов'язаний зі спільними ланками генетичної сприйнятливості [8, 9].

Останні дослідження показують, що хронічне запалення й подальше прогресування передракових змін шлунка посилюються прозапальним мікрооточенням у злоякісному новоутворенні [10]. Відомо, що запалення відіграє вирішальну роль в ініціації росту пухлини й посиленні метастатичних властивостей пухлинних клітин [11].

Цитокіни, які виробляються під час хронічного запалення, можуть впливати як на імунні, так і на епітеліальні клітини, сприяючи прогресуванню захворювання. Цитокіни мають плейотропну дію на різні типи клітин і регулюють загибель, проліферацію, диференціацію і міграцію [12]. В організмі людини цитокіни забезпечують взаємодію в імунній системі, зв'язок між імунною, ендокринною та іншими системами [13]. У наш час патофізіологічна роль багатьох цитокінів залишається остаточно не визначеною [12].

Серед медіаторів запалення суттєву роль в ініціації багатьох патофізіологічних відповідей організму відіграє фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) — поліпептидний цитокін. Вплив TNF- α на клітини реалізується через рецептори, що розташовані на поверхні більшості клітин людини [14]. Експресія та активність як TNF- α , так і його рецепторів (TNF α -RI, TNF α -RII) тісно пов'язані з мембранами клітин. Реалізація дії цього цитокіну залежить від стану мембрани клітини, особливостей ліпідного біопрошарку.

Ще одним з ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань є васкулоендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor (VEGF)) — гетеродимерний глікопротеїновий фактор росту, що продукується різними типами клітин. Він є потенційним мітогеном для епітеліальних клітин судин і впливає на проникність судин [15]. З одного боку, встановлено зв'язок TNF- α , інтерлейкіну (IL) 8 зі ступенем запалення, а VEGF — з атрофією і ступенем кишкової метаплазії [16]. З іншого боку, низкою досліджень було показано, що при гіпотиреозі спостерігаються порушення ендотеліальної функції, дисфункція (підвищення VEGF) виявляється навіть у межах нормальних значень тиреотропного гормону й погіршується при зростанні рівня тиреотропного гормону [15].

Розвиток сучасного високоінформативного медичного обладнання дозволяє визначати будь-які параметри оцінки органів, а послідовне використання системи стратифікації ризиків може зменшити кількість біопсій з доброякісними результатами [17]. Відомо, що на ранніх стадіях розвитку пухлинні утворення мають слабку васкуляризацію, а з їх зростанням вона посилюється, що підкреслює необхідність врахування характеру васкуляризації паренхіми щитоподібної залози для диференціальної діагностики її передракових змін [18]. І.В. Івахно у своїй роботі показав, що підвищення рівня васкуляризації та експресії VEGF асоціюється з пухлинною інвазією, десмоплазією, порушенням дозрівання сполучної тканини щитоподібної залози [19].

Отже, визначення взаємозв'язку вмісту цитокінів у хворих на атрофічний гастрит з вираженістю васкуляризації щитоподібної залози дозволить обґрунтувати нові підходи до тактики ведення пацієнтів з передраковими станами шлунка в умовах коморбідної тиреоїдної патології.

Мета роботи: оцінити вміст про- і протизапальних цитокінів, а також рівень васкулоендотеліального фактора росту при різних ступенях вираженості васкуляризації щитоподібної залози у хворих на атрофічний гастрит.

Матеріали та методи

Для виконання поставлених завдань було обстежено 120 хворих на атрофічний гастрит з патологією щитоподібної залози, серед яких були 91 (75,8 %) жінка віком від 30 до 82 років (у середньому $62,6 \pm 2,3$ року) і 29 (24,2 %) чоловіків віком від 33 до 81 років (у середньому $57,5 \pm 4,3$ року). Матеріали, що подаються для публікації, не суперечать положенням біоетики.

Критерієм відбору до обстеження були результати гістологічного дослідження біоптатів — атрофія в тілі та/або антральному відділі шлунка. Усім обстеженим проводилось сонологічне дослідження щитоподібної залози на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Японія) з використанням мультичастотного лінійного трансдюсера, з частотою 5–12 МГц.

Серед обстежених пацієнтів в 82 (68,3 %) випадків встановлено скудну васкуляризацію паренхіми ЩЗ; у 20 (16,7 %) хворих діагностовано помірну васкуляризацію і у 18 (15,0 %) пацієнтів спостерігали виражену васкуляризацію паренхіми ЩЗ (рис. 1).

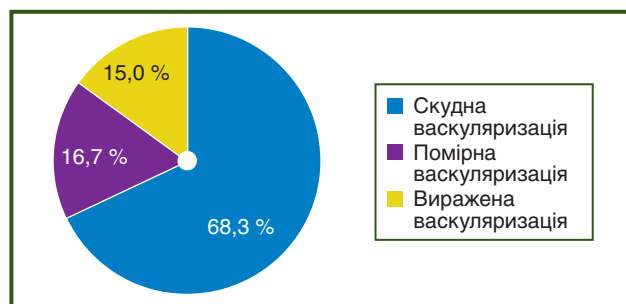


Рисунок 1 — Розподіл пацієнтів з атрофічним гастритом залежно від вираженості васкуляризації паренхіми ЩЗ

При зіставленні гістологічного діагнозу з даними сонологічного дослідження щитоподібної залози визначено, що серед пацієнтів зі скудною васкуляризацією майже в половині — 39 (47,6 %) осіб — діагностовано лише атрофічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка, що в 1,6 раза перевищує частоту в групі хворих з кишковою метаплазією і в 4,3 раза ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,0098$) — з дисплазією слизової оболонки шлунка. У третині випадків серед хворих з вираженою васкуляризацією діагностовані диспластичні зміни слизової оболонки шлунка, у той час як лише в 1 (1,2 %) хворого при скудній васкуляризації ($\chi^2 = 18,7$; $p < 0,0001$) і 4 (20,0 %) — при помірній васкуляризації ($p > 0,05$) мала місце ця гістологічна ознака. Кишкову метаплазію виявляли в половині випадків незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози (рис. 2).

Кількісний вміст ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, TNF- α , VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом реактивами фірми «Вектор-БЕСТ».

Статистичну обробку результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Відповідність виду розподілу даних закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Дані наведені у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього кватилів (Q25; Q75). Порівняння показників здійснювали за допомогою Kruskal-Wallis test і 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 кореляції Спірмена (r).

Результати

При аналізі рівня цитокінів в обстежених хворих зміни васкуляризації паренхіми щитоподібної залози супроводжуються зростанням рівня деяких прозапальних цитокінів. Так, максимальний рівень ІЛ-8 було

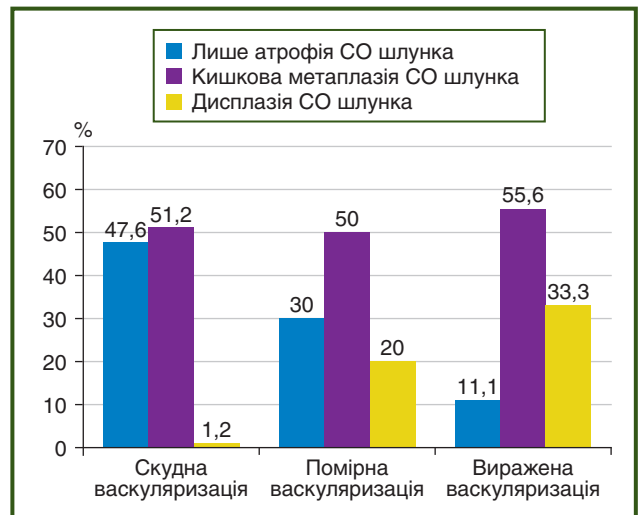


Рисунок 2 — Частота виявлення структурних змін СО шлунка залежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози

встановлено у хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми — 20,1 (3,9; 31,2) пг/мл (рис. 3), що в 4,4 раза ($p < 0,05$) і 3,4 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих зі скудною і помірною васкуляризацією паренхіми відповідно. За результатами Kruskal-Wallis test різниця рівня ІЛ-8 між групами становила 0,034.

Така ж закономірність була встановлена при вивченні рівня ІЛ-18. У хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози медіана вмісту ІЛ-18 вище в 1,2 раза ($p > 0,05$) і 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих з помірною і скудною васкуляризацією паренхіми (рис. 4). Результат Kruskal-Wallis test щодо різниці рівня ІЛ-8 між групами показав вірогідність 0,029.

Водночас вміст TNF- α при помірній і вираженій васкуляризації паренхіми щитоподібної залози залишався в межах контрольних значень (табл. 1), а

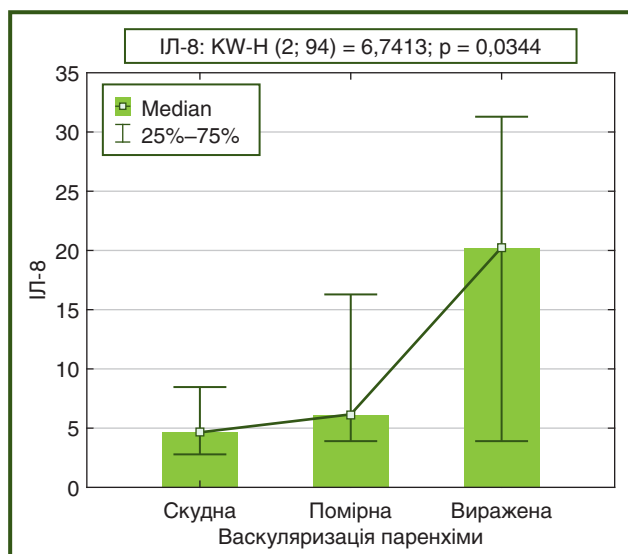


Рисунок 3 — Рівень ІЛ-8 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

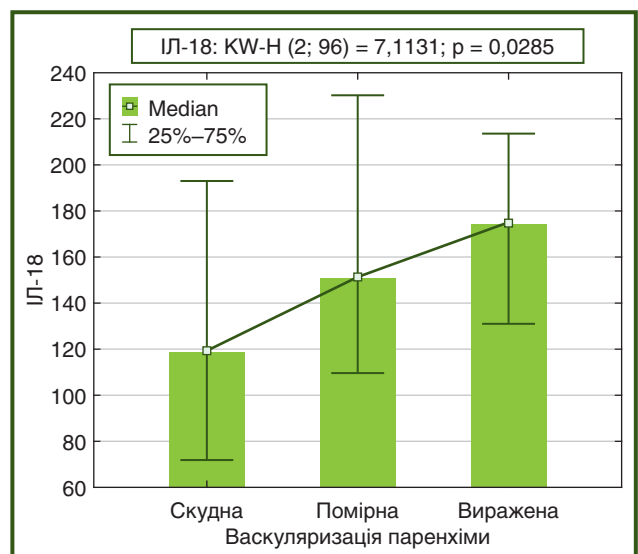


Рисунок 4 — Рівень ІЛ-18 у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

Таблиця 1 — Показники цитокинового статусу у хворих на атрофічний гастрит залежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (n = 15)	Скудна васкуляризація (n = 82)	Помірна васкуляризація (n = 20)	Виражена васкуляризація (n = 18)
ІЛ-8, пг/мл	5,00 (2,63; 5,88)	4,60 [#] (2,80; 8,40)	4,00 [#] (6,00; 14,20)	20,10* (3,90; 31,20)
ІЛ-18, пг/мл	101,45 (54,53; 130,93)	118,05*. [#] (72,05; 191,98)	150,60* (111,60; 228,50)	173,75* (131,28; 210,35)
TNF-α, пг/мл	0,50 (0,10; 3,80)	0,30* (0,10; 1,20)	0,50 (0,10; 1,10)	0,55 (0,20; 2,15)
ІЛ-10, пг/мл	7,55 (4,30; 13,90)	2,90* (1,02; 6,30)	2,95* (1,08; 4,90)	2,35* (0,28; 5,78)
ІЛ-8/ІЛ-10	0,42 (0,22; 0,69)	1,35*. [#] (0,62; 5,98)	2,81*. [#] (1,31; 6,29)	7,77* (1,31; 13,78)
ІЛ-18/ІЛ-10	6,54 (4,84; 13,73)	38,36* (12,68; 186,62)	102,05*. [#] (27,69; 341,84)	38,44* (26,78; 131,46)
TNF-α/ІЛ-10	0,07 (0,06; 0,09)	0,21 (0,04; 1,04)	0,33* (0,11; 0,91)	0,49* (0,07; 1,17)
VEGF, мОд/мл	123,5 (62,3; 155,2)	168,5 [#] (114,6; 304,0)	245,1* (107,7; 355,7)	280,8* (179,0; 410,7)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; [#] — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників порівняно з хворими з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

при скудній васкуляризації рівень TNF-α знижувався в 1,7 раза ($p > 0,05$), і через значні внутрішньогрупові коливання за результатами Kruskal-Wallis test цей показник не мав вірогідної різниці між групами ($p = 0,622$).

При оцінці рівня протизапального цитокину встановлено порівняно з контрольною групою вірогідне зниження концентрації ІЛ-10 у 2,6 раза ($p < 0,05$) у хворих зі скудною і помірною васкуляризацією, а також у 3,2 раза ($p < 0,05$) — у пацієнтів з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

Аналіз коефіцієнтів співвідношення про- і проти-запальних цитокинів дозволив виявити цитокиновий дисбаланс з найбільшим зсувом стосовно ІЛ-8/ІЛ-10 у хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози, значення якого в 5,8 раза ($p < 0,05$) і 2,8 раза ($p < 0,05$) перевищували дані в групі зі скудною і помірною васкуляризацією. Аналогічний зсув цитокинового балансу спостерігався щодо співвідношення TNF-α/ІЛ-10, у той час як коефіцієнт ІЛ-18/ІЛ-10 був вірогідно вищим — у 2,7 раза ($p < 0,05$) у групі з помірною васкуляризацією.

Аналіз рівня VEGF показав, що у хворих з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози медіана його вмісту була вище в 1,7 раза ($p < 0,05$) і 1,2 раза ($p > 0,05$) порівняно з хворими зі скудною і помірною васкуляризацією. Крім того, у хворих з помірною васкуляризацією медіана VEGF була в 1,5 раза ($p < 0,05$) вище порівняно з хворими зі скудною васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози. Kruskal-Wallis test щодо різниці рівня VEGF між групами показав вірогідність 0,0307 (рис. 5).

У результаті кореляційного аналізу встановлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки між вираженістю васкуляризації паренхіми щитоподібної залози і рівнем прозапальних цитокинів ІЛ-18 і ІЛ-8, VEGF, а також з коефіцієнтом ІЛ-8/ІЛ-10 (табл. 2).

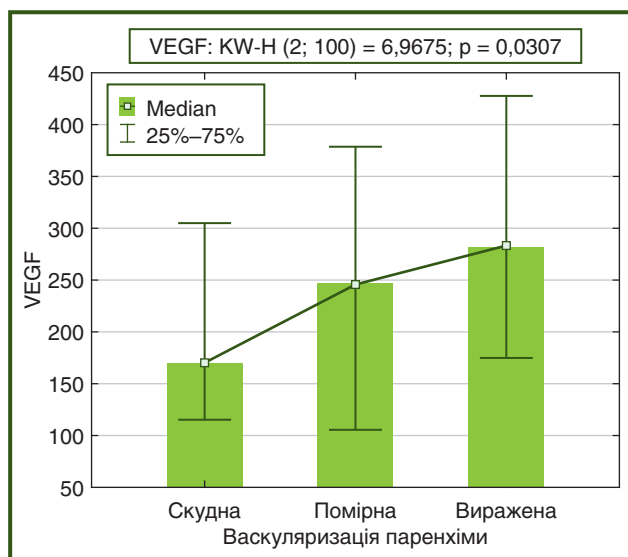


Рисунок 5 — Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози

Обговорення

На рак шлунка припадає близько 6 % випадків раку в усьому світі, він є п'ятим за частотою діагностування злоякісним новоутворенням і третьою основною причиною смерті від раку [6]. Канцерогенез шлунка є багатовітним процесом, який починається з атрофічного

Таблиця 2 — Результати кореляційного аналізу

Показник		ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	TNF-α, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІЛ-8/ ІЛ-10	ІЛ-18/ ІЛ-10	TNF-α/ ІЛ-10	VEGF
Васкуляризація паренхіми щитоподібної залози	Коефіцієнт кореляції (r)	0,491	0,533	0,089	-0,061	0,385	0,184	0,091	0,444
	Вірогідність (p)	0,031	0,006	0,524	0,471	0,027	0,366	0,614	0,019

гастриту. Отже, обґрунтована тактика ведення даної групи пацієнтів дозволяє загальмувати структурні зміни СО шлунка передракової спрямованості. З огляду на те, що перебіг атрофічного гастриту достатньо тривалий, діагностично-профілактичний комплекс заходів повинен враховувати наявність у пацієнта коморбідної патології, серед якої у чверті випадків спостерігають патологію щитоподібної залози.

Сучасні дослідження показують, що цитокіни беруть участь у репаративних процесах, ангиогенезі й запаленні [7]. Аналіз результатів наших досліджень дозволив встановити збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18 і TNF-α) при посиленні васкуляризації паренхіми ЩЗ у хворих на атрофічний гастрит. Найбільш високі значення цих цитокінів визначались у групи хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми ЩЗ. При оцінці рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 встановлено порівняно з контрольною групою вірогідне зниження його концентрації в усіх хворих на атрофічний гастрит незалежно від вираженості васкуляризації паренхіми щитоподібної залози. У результаті зіставлення рівнів про- і протизапальних цитокінів було встановлено різноспрямоване порушення цитокінового балансу. Так, співвідношення ІЛ-8/ІЛ-10 і TNF-α/ІЛ-10 були найвищими у хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози, у той час як коефіцієнт ІЛ-18/ІЛ-10 вірогідно був вищим у групі з помірною васкуляризацією.

Відомо, що VEGF відіграє велику роль у підтримці стабільності ендотелію та ангиогенезі, а також він є одним з провідних чинників у процесах неоваскуляризації при патологічних станах [15]. У нашій роботі встановлено вірогідне збільшення концентрації VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірною і вираженою васкуляризацією порівняно з даними пацієнтів зі скудною васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози.

Встановлений у хворих на атрофічний гастрит цитокіновий дисбаланс поглиблюється при збільшенні вираженості васкуляризації щитоподібної залози, що, можливо, пов'язано зі спільними патогенетичними механізмами розвитку коморбідної патології.

Висновки

1. У хворих на атрофічний гастрит встановлено цитокіновий дисбаланс з найбільшим зсувом за рахунок збільшення в 4 рази рівня прозапальних цитокінів ІЛ-8 ($p < 0,05$) і в 1,7 раза — ІЛ-18 ($p < 0,05$) з одночасним зниженням в 3,2 раза вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 ($p < 0,05$) у пацієнтів з вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози порівняно з контрольними показниками.

2. Рівень VEGF у сироватці крові хворих на атрофічний гастрит з помірною і вираженою васкуляризацією паренхіми щитоподібної залози був вірогідно підвищений у 1,5 раза ($p < 0,05$) і 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з рівнем у хворих зі скудною васкуляризацією.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості коморбідного статусу і цитокінового балансу у хворих із передраковими станами шлунка й обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (номер держреєстрації 0118U001833). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Л.М. Мосійчук — концепція та дизайн дослідження, відбір хворих; О.М. Тамарчук — проведення та аналіз даних імуноферментного дослідження, оформлення статті; І.С. Коненко — проведення сонологічного дослідження щитоподібної залози; О.П. Петішко — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті.

References

1. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1325-1332.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.078.
2. Lahner E, Conti L, Annibale B, Corleto VD. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jun 15;22(8):38. doi:10.1007/s11894-020-00775-1.
3. Crafa P, Russo M, Miraglia C, et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):93-99. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7946.
4. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep;68(9):1545-1575. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126.
5. Nieuwenburg SAV, Mommersteeg MC, Eikenboom EL, et al. Factors associated with the progression of gastric intestinal metaplasia: a multicenter, prospective cohort study. *Endosc Int Open*. 2021 Mar;9(3):E297-E305. doi:10.1055/a-1314-6626.
6. Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020 Sep;112(3):166-185. doi:10.32074/1591-951X-166.
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. Magris R, De Re V, Maiero S, et al. Low Pepsinogen I/II Ratio and High Gastrin-17 Levels Typify Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis Patients With Gastric Neuroendocrine Tumors. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Sep;11(9):e00238. doi:10.14309/ctg.000000000000238.

9. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):100-103. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7919.

10. Ma HY, Liu XZ, Liang CM. Inflammatory microenvironment contributes to epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7;22(29):6619-6628. doi:10.3748/wjg.v22.i29.6619.

11. Liao CP, Booker RC, Brosseau JP, et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):2848-2861. doi:10.1172/JCI99424.

12. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar 14;4(1):47-53. doi:10.1016/j.jcmgh.2017.03.005.

13. 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.

spect.a028571.

14. Didushko OM. Endothelial dysfunction as a factor of renal impairment development in patients with hypothyroidism. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2016;(75):114-119. doi:10.22141/2224-0721.3.75.2016.76656. (in Ukrainian).

15. Siregar GA, Halim S, Sitepu VR. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in *Helicobacter pylori* infection and their association with degree of gastritis. *Acta Med Indones.* 2015 Apr;47(2):120-126.

16. Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiol Clin North Am.* 2020 Nov;58(6):1041-1057. doi:10.1016/j.rcl.2020.07.003.

17. Palamarchuk AV, Vlasenko MV. Thyroid nodules diagnostics. *The Practitioner.* 2018;7(4):46-52. (in Ukrainian).

18. Ivakhno IV. The diagnostic and prognostic value of vascularization in papillary thyroid microcarcinomas. *Pathologia.* 2015;(33):70-72. doi:10.14739/2310-1237.2015.1.42931. (in Ukrainian).

Отримано/Received 02.08.2022

Рецензовано/Revised 15.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2022 ■

Information about authors

L.M. Mosyichuk, PhD, the Head of Department of surgery of the organs of digestive system, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; <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; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>.

I.S. Konenko, PhD, Senior Researcher of the Department of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7619-599x>

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 own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. The work was performed as part of research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and justify new approaches to diagnostic and treatment tactics" (state registration number 0118U001833). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Mosyichuk L.M. — concept and design of research, selection of patients; Tatarchuk O.M. — conducting and analysis of ELISA data, writing an article; Konenko I.S. — conducting sonological examination of the thyroid gland; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosyichuk, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko

SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Cytokine profile in patients with atrophic gastritis in comorbidity with thyroid gland pathology

Abstract. Background. Optimization of the management of patients with precancerous conditions of the stomach in comorbid pathology is an urgent task of gastroenterology. The purpose of the study: to evaluate the content of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) at different degrees of vascularization of the thyroid gland in patients with atrophic gastritis. **Materials and methods.** A study was conducted in 120 patients with atrophic gastritis and thyroid pathology. All of them underwent a sonological examination of the thyroid gland using an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan), which revealed poor vascularization of the parenchyma in 82 (68.3 %) cases, moderate vascularization was diagnosed in 20 (16.7 %) patients and marked — in 18 (15.0 %). Quantitative content of cytokines (interleukins (IL) 8, 10, 18, tumor necrosis factor α), vascular endothelial growth factor in the blood serum was determined by immunoenzymatic assay using Vector-Best reagents. **Results.** Among patients with poor vascularization, only atrophic changes of the gastric mucosa were diagnosed in almost half — 39 (47.6 %) people, while dysplastic changes of the gastric mucosa were found in a third of patients with marked vascularization. Intestinal metaplasia was detected in half of cases, regardless

of the degree of vascularization of the thyroid parenchyma. Cytokine imbalance was found in patients with atrophic gastritis, with the greatest shift in case of marked vascularization of the thyroid parenchyma due to a 4-fold increase in the level of pro-inflammatory cytokines IL-8 ($p < 0.05$) and by 1.7 times of IL-18 ($p < 0.05$), with a simultaneous decrease in the content of the anti-inflammatory cytokine IL-10 by 3.2 times ($p < 0.05$) compared to control indicators. The level of VEGF in the blood serum of patients with atrophic gastritis with moderate and marked vascularization of the thyroid parenchyma was significantly increased by 1.5 ($p < 0.05$) and 1.7 times ($p < 0.05$), respectively, compared to that of people with poor vascularization. Correlations were revealed between the degree of vascularization of the thyroid parenchyma and the level of IL-8 ($r = 0.491$; $p = 0.031$) and VEGF ($r = 0.444$; $p = 0.019$) in patients with atrophic gastritis. **Conclusions.** Patients with atrophic gastritis had a cytokine imbalance, which deepens as the vascularization of the thyroid gland increases that is possibly related to common pathogenetic mechanisms of the development of comorbid pathology.

Keywords: atrophic gastritis; cytokines; vascular endothelial growth factor; vascularization of the thyroid gland parenchyma