



Обзор

Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах

Жигула З.М.¹ • Жилина А.А.¹ • Ларева Н.В.¹

Жигула Зинаида Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914>

✉ 672045, г. Чита, ул. Алданская, 11–119, Российская Федерация.
E-mail: pustotinazm@yandex.ru

Жилина Альбина Александровна – д-р мед. наук, проректор по учебной работе, воспитательной деятельности и молодежной политике, профессор кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>.
E-mail: albina1228@ya.ru

Ларева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и международной работе, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>.
E-mail: larevanv@mail.ru

Цель – по данным литературы сравнить общность механизмов развития воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и атеросклерозе с точки зрения влияния провоспалительных цитокинов на оба процесса, а также с позиций возможной роли полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза у пациентов с ВЗК.

Основные положения. При ВЗК в крови формируется цитокиновый профиль, инициирующий и поддерживающий хроническое воспаление. Основные иммунологические механизмы как при ВЗК, так и при атеросклерозе реализуются вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкина (англ. interleukin, IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17 и относительной недостаточности противовоспалительных IL-4 и IL-10 на фоне более значимого повышения провоспалительных цитокинов. Установлена связь между полиморфизмами генов-кандидатов *TNF- α* (rs1800629), *IL-10* (rs3024505, rs1800896), *IL-12* (rs6887695, rs10045431), *IL-23* (rs11209026A) и развитием язвенного колита. Полиморфизмы генов *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-1 β* (rs16944), *IL-17A* (rs2275913), *IL-4* (rs2243250), *IL-23* (rs6682925T/C) ассоциированы с высоким риском развития атеросклероза. Белок тирозиновая протеинфосфатаза С рецепторного типа идентифицирован как ключевой ген перекрестного взаимодействия при коморбидности язвенного

колита и атеросклероза. Малоизученным остается вопрос о влиянии полиморфизмов генов цитокинов – ключевых мишеней патогенетически ориентированной терапии ВЗК – на развитие атеросклероза у данных больных.

Заключение. В основе ВЗК и атеросклероза лежат общие механизмы усиленного синтеза провоспалительных цитокинов, а также полиморфизмы генов-кандидатов. Изучение полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и малых молекул у больных ВЗК, а также взаимосвязей этих полиморфизмов с развитием атеросклероза позволит открыть новые возможности прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у таких больных, разработать меры профилактики, а также репозиционировать биологическую терапию для профилактики и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, атеросклероз, хроническое воспаление, провоспалительные цитокины, полиморфизм генов

Для цитирования: Жигула ЗМ, Жилина АА, Ларева НВ. Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах. Альманах клинической медицины. 2024;52(8). doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040

Поступила 29.05.2024; доработана 19.07.2024; принята к публикации 16.10.2024.

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация



Исследования, посвященные изучению сердечно-сосудистого риска у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), показали, что при этой патологии по сравнению с пациентами без ВЗК чаще выявляется субклинический атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и повышается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–6]. В мире ВЗК страдают 6,8 млн человек, заболеваемость с каждым годом неуклонно растет. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВЗК в 2 раза выше, чем в общей популяции [7]. ВЗК можно рассматривать как независимый фактор риска ИМ (скорректированный коэффициент риска 1,23, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,36), особенно у лиц моложе 40 лет [7]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе установлено, что риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) увеличен при болезни Крона (БК) (скорректированное отношение риска (ОР) 1,72, 95% ДИ 1,22–2,41) и при язвенном колите (ЯК) (ОР 1,28, 95% ДИ 1,06–1,55); развитию ОКС более подвержены женщины (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11–1,48) и возрастная группа младше 40 лет (ОР 1,5, 95% ДИ 1,15–1,96) [8]. Традиционные факторы риска (курение, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия и др.) у пациентов с ВЗК встречаются реже, а высокий сердечно-сосудистый риск в молодом возрасте обусловлен активным воспалением [9, 10].

При ретроспективном анализе данных реестра больных ССЗ отмечена высокая коморбидность ВЗК и атеросклероза у пациентов моложе 40 лет (1,36% против 0,75%; отношение шансов (ОШ) 1,82, 95% ДИ 1,52–1,17) [7, 11]. Современные исследования показали, что у пациентов с ВЗК маркеры раннего атеросклероза – толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) артерий и параметры артериальной жесткости – повышены и коррелируют с активностью воспаления и длительностью заболевания [12–16]. У больных ЯК и в группе контроля средняя разница показателя ТКИМ сонных артерий составила 0,127 мм (95% ДИ 0,058–0,195; $I^2 = 90,266\%$), что подтверждает развитие субклинического атеросклероза [17]. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы развития атеросклероза и возможности его профилактики у данной категории больных [18, 19]. Воспаление при ВЗК имеет системный характер и сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов. Известно, что воспаление играет существенную роль и в атерогенезе, а также способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки и повышает риск ОКС [20, 21].

В публикации [22] мы анализировали роль воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции, в настоящей работе фокус будет сделан на общих для ВЗК и атеросклероза цитокинах и генетических полиморфизмах.

Цель обзора – по данным литературы сравнить общность механизмов развития воспаления при ВЗК и атеросклерозе с точки зрения влияния провоспалительных цитокинов на оба процесса, а также с позиций возможной роли полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза у пациентов с ВЗК.

Проведен поиск медицинской литературы на английском и русском языках в базах данных PubMed, MedLine, eLibrary.ru по ключевым словам: inflammatory bowel disease / воспалительные заболевания кишечника, ulcerative colitis / язвенный колит, Crohn's disease / болезнь Крона, atherosclerosis / атеросклероз, chronic inflammation / хроническое воспаление, pro-inflammatory cytokines / провоспалительные цитокины, gene polymorphism / полиморфизм генов. Для анализа отобраны опубликованные в 2010–2023 гг. оригинальные статьи, в которых приведены результаты клинических исследований, а также систематические обзоры и метаанализы, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов в развитии ВЗК и атеросклероза. Проанализированы отдельные статьи, раскрывающие значение полиморфизма генов при атеросклерозе и ВЗК.

Продукция цитокинов и генетические особенности при воспалительных заболеваниях кишечника

Известно, что при ВЗК в крови формируется цитокиновый профиль, инициирующий и поддерживающий хроническое воспаление. Основные иммунологические механизмы его развития реализуются вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкина (англ. interleukin, IL) 1, IL-6 и др.) активированными дендритными клетками, нейтрофилами, макрофагами. Такие цитокины, как IL-23, IL-12, IL-1 β , трансформирующий фактор роста β (англ. transforming growth factor β , TGF- β), IL-21, активируют субпопуляции Т-хелперов 1, 2 и 17-го типов, что усиливает продукцию медиаторов воспаления. Это в совокупности с подавлением функции регуляторных Т-клеток и снижением синтеза противовоспалительных механизмов (например, IL-10) ведет к развитию хронического воспаления в кишечнике [23, 24]. TNF- α стимулирует выработку IL-6, и оба цитокина способствуют развитию



острых воспалительных реакций и повреждению слизистой оболочки кишечника. Один из основных медиаторов воспалительных реакций – IL-1 – стимулирует пролиферацию Т-клеток и действует синергично с TNF- α и IL-6, а подтип IL-1 β стимулирует реакции системного воспаления [25]. У детей с ЯК в сыворотке крови было обнаружено повышение уровня TNF- α в 6 раз и IL-1 β в 5 раз по сравнению с группой контроля [26]. Системное влияние цитокинов, проявляющееся повышением количества Т- и В-лимфоцитов и увеличением уровня IL-6, IL-8 параллельно с увеличением содержания С-реактивного белка как медиатора и маркера системной воспалительной реакции, было показано при экспериментальном ЯК [27]. В патогенезе поражения слизистой оболочки толстой кишки при ЯК имеет значение IL-23-зависимая активация Th17-иммунного ответа с последующим увеличением продукции IL-17, интерферона- γ (англ. interferon γ , IFN- γ), TNF- α и других эффекторных факторов адаптивного иммунитета [24]. Участие этих цитокинов в патогенезе ЯК подтверждается последовательным повышением концентрации IL-23 и IL-17 в сыворотке крыс с оксазолон-индуцированным ЯК в сравнении с показателями у интактных животных. При этом количество Т-регуляторных лимфоцитов в стенке толстой кишки снижается [28]. У пациентов с ЯК также значимо повышены уровни IL-17 и IL-23, и данные биомаркеры коррелируют с активностью заболевания [29]. В работе А.П. Топтыгиной и соавт., несмотря на малую выборку (34 ребенка с ВЗК), из 13 исследованных цитокинов наиболее значимый рост был отмечен для IL-17A [30]. При исследовании цитокинового статуса больных ЯК отмечено повышение уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, но имеет место их недостаточность относительно более значимого повышения спектра провоспалительных IL-6, IL-17A и TNF- α [31–33].

В последние годы появились исследования, указывающие, что уровни и подтипы цитокинов, ассоциированных с ЯК, различаются в зависимости от стадии заболевания и активности воспалительного процесса [34]. Так, в эксперименте на мышях линии NEMO^{IEC-KO} с ЯК, вызванным TNF- α -индуцированной протеинкиназой-1, IL-12 инициирует начало заболевания, тогда как IL-23 запускает хроническое воспаление [35]. В фазу обострения ЯК в большей степени повышаются уровни IFN- γ , IL-17A, IL-4 [33]. Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь цитокинов TNF- α , IL-6, IL-4, фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1

(англ. monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) с тяжестью атаки ЯК, степенью клинической и эндоскопической активности и распространенностью патологического процесса в толстой кишке. Уровни VEGF и MCP-1 не только играют большую роль в развитии и прогрессировании ВЗК, но и являются маркерами эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления [31].

Природа корреляций между уровнем цитокинов и риском и/или активностью ВЗК остается неясной, поэтому в ряде исследований была предпринята попытка установить причинно-следственные связи между функционально значимыми полиморфными вариантами генов воспалительного ответа и риском развития ВЗК, то есть оценить, связаны ли генетически обусловленные уровни циркулирующих цитокинов с риском ВЗК. Были выбраны генетические варианты, связанные с уровнями 28 цитокинов по всему геному, но только генетически детерминированное повышение IL-17 и монокина, индуцированное IFN- γ , оказалось связанным с увеличением риска ВЗК. Авторы считают, что подобные взаимосвязи должны быть изучены более детально [36]. В исследовании типа «случай – контроль» установлено, что носители полиморфизма rs3024505 гена *IL-10* в датской популяции подвержены повышенному риску развития ЯК и БК; более высокий риск выявлен у пациентов молодого возраста (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,10–1,96) [37]. Когортное исследование в популяции бурят показало, что гомозиготный вариант *IL-10* (rs1800896) GG оказался фактором развития ЯК у представителей данной этнической группы [38]. В таблице 1 обобщены результаты исследований цитокинового статуса и генетических полиморфизмов у больных ВЗК.

Продукция цитокинов и генетические особенности при атеросклерозе

Фундаментальные исследования последних лет доказывают, что в развитии атеросклероза важную роль играют регуляторные эффекты провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Известно, что TNF- α , действуя синергично с IL-6, IL-1, активирует макрофаги и способствует повреждению эндотелия, вызывает экспрессию молекул адгезии, что ведет к активации лейкоцитов и дополнительному выбросу цитокинов. Согласно результатам метаанализа 17 исследований, уровни IL-6 достоверно выше при ССЗ, связанных с атеросклерозом, чем в контроле [41]. Установлено, что у пациентов с периферическим и коронарным атеросклерозом повышаются уровни TNF- α , IL-6 и одновременно возрастают уровни E-, L-, P-селектинов, молекул клеточной адгезии ICAM-1

**Таблица 1.** Исследования цитокинового и генетического профилей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Когортное исследование (67 детей с ЯК и 44 – с БК, 19 условно здоровых детей)	Повышение IL-1 β и TNF- α у детей с ЯК	С.А. Колесов и соавт., 2014 [26]
Когортное исследование (37 больных ЯК, контроль – 20 здоровых лиц)	Частота обнаружения IL-6 и IL-10 у больных тяжелой формой ЯК – 61,1%, у больных без эффекта консервативной терапии – 86,7%, отмечена относительная недостаточность IL-10	Е.А. Конович и соавт., 2014 [32]
Когортное исследование (17 детей с БК, 17 – с ЯК, 18 пациентов с дисбиозом кишечника)	В сыворотке крови концентрации IL-17A у больных ВЗК повышены в 40–50 раз, а TGF- β – снижены в 3,5–4 раза	А.П. Топтыгина и соавт., 2014 [30]
Когортное исследование (100 пациентов с ЯК в фазе активного воспаления, группа контроля – 50 здоровых лиц)	Уровни TNF- α , IL-6, IL-4, VEGF, MCP-1 повышены при ЯК	Ю.И. Третьякова и соавт., 2017 [31]
Когортное одномоментное исследование (8 больных ЯК в стадии обострения, 20 больных в стадии ремиссии, контрольная группа – 11 здоровых добровольцев)	Уровни IFN- γ , IL-17A, IL-4 повышены у больных с ЯК, в большей степени в фазу обострения	А.Р. Валеева, О.В. Скороходкина, 2018 [33]
Экспериментальное исследование (мыши линии NEMO ^{ЕС-КО} с индуцированным ЯК)	IL-12 инициирует начало ЯК, IL-23 запускает хроническое воспаление	С. Eftychi и соавт., 2019 [35]
Экспериментальное исследование (30 крыс с оксазолон-индуцированным ЯК, 7 интактных животных)	При индуцированном ЯК на 2, 4 и 6-е сутки отмечен значительный рост IL-6, IL-8, СРБ	М.В. Бойко и соавт., 2020 [27]
Экспериментальное исследование (30 крыс с оксазолон-индуцированным ЯК, 10 интактных животных)	В сыворотке крыс с индуцированным ЯК значимо увеличиваются IL-23, IL-17	Е.В. Давыдова и соавт., 2021 [28]
Пилотное проспективное исследование «случай – контроль» (62 пациента с ВЗК, 15 человек – группа контроля)	При ЯК IL-17 выше в 2,4 раза, IL-23 – в 3,6 раза, чем в группе контроля. IL-17 и IL-23 коррелируют с тяжестью ВЗК	Л.А. Lucaciu и соавт., 2021 [29]
Исследование «случай – контроль» в датской когорте (336 пациентов с БК и 498 – с ЯК, контрольная группа – 779 здоровых лиц)	Носители полиморфизма <i>IL-10</i> rs3024505 были подвержены повышенному риску ЯК и БК (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,12–1,82, $p = 0,004$)	V. Andersen и соавт., 2010 [37]
Систематический обзор и метаанализ 33 исследований (10 527 больных ЯК и 15 142 здоровых участника)	Полиморфизм гена <i>IL-23</i> rs11209026A ассоциирован с риском развития ЯК (ОШ 0,665, 95% ДИ 0,604–0,733, $p < 0,001$)	L.L. Peng и соавт., 2017 [39]
Когортное исследование в популяции бурят (24 больных ЯК, 25 здоровых добровольцев)	Гомозиготный вариант <i>IL-10</i> (rs1800896) GG оказался фактором развития ЯК у представителей бурятской этнической группы (ОШ 24, 95% ДИ 2,783–206,969, $p = 0,001$; чувствительность 96% и специфичность 50%, AUC 0,760, 95% ДИ 0,621–0,899; $p = 0,002$; стандартная ошибка 0,71)	И.В. Жилин и соавт., 2021 [38]
Метаанализ 17 исследований (9827 пациентов с БК, 7583 пациента с ЯК и 16 044 здоровых участника)	Полиморфизм гена <i>IL-12</i> rs6887695 ассоциирован с риском развития БК (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,12–1,22) и ЯК (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09–1,23), а вариант rs10045431 – только с ЯК (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,07–1,25)	J. Wang и соавт. 2021 [40]
Менделевское рандомизированное исследование (8239 человек в исследовании общегеномных ассоциаций)	Генетически детерминированное повышение уровней IL-17 и монокина связано с повышенным риском ВЗК (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,10–2,08, $p = 0,01$ для IL-17 и ОШ 1,58, 95% ДИ 1,24–2,00, $p = 0,0001$ для монокина)	B. Liu и соавт., 2023 [36]

AUC (area under the curve) – площадь под кривой, IFN- γ (interferon γ) – интерферон- γ , IL (interleukin) – интерлейкин, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, TGF- β (transforming growth factor β) – фактор роста опухоли β , TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α , VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов, БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ДИ – доверительный интервал, мыши NEMO^{ЕС-КО} – линия мышей, у которых отсутствовал модулятор ядерного фактора, ОШ – отношение шансов, СРБ – С-реактивный белок, ЯК – язвенный колит



(англ. intercellular adhesion molecule 1) и VCAM-1 (англ. vascular cell adhesion molecule 1), неоптерина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, что подтверждает связь воспаления с атерогенезом [42]. Уровни провоспалительных цитокинов зависят от степени стеноза сонных артерий и стабильности бляшки. IL-6 можно рассматривать как предиктор тяжелого коронарного атеросклероза (ОШ 3,836, 95% ДИ 1,8–8,177, $p < 0,001$). Отмечается также повышение соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL-6/IL-10 и TNF- α /IL-10 у пациентов с коронарным атеросклерозом [42–44].

Один из механизмов, связывающих воспаление и атеросклероз, – активация сигнальной системы CD40/CD40L. Трансмембранные гликопротеиды CD40 и лиганд CD40L относятся к семейству рецепторов TNF. Гликопротеид CD40L экспрессируется клетками в составе атеросклеротической бляшки (В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами и др.) и является маркером сосудистого воспаления и риска ССЗ. По данным метаанализа 59 исследований, уровни CD40L повышены у пациентов с атеросклерозом, особенно при наличии атеросклероза сонных артерий [45]. Ключевую роль в развитии атеросклероза играет IL-8, мощный хемоаттрактант, который способствует миграции иммунных клеток в интиму артерий. ТКИМ признана показателем субклинического атеросклероза. Так, в многоцентровом европейском исследовании IMPROVE, включавшем 3711 пациентов, установлена причинно-следственная связь между IL-8 и ТКИМ сонной артерии. Повышение плазменного уровня IL-8 достоверно связано с увеличением ТКИМ ($p < 0,03$). Выявлены также полиморфизмы гена *IL-8* rs117518778 и rs8057084, связанные с гиперпродукцией IL-8 в крови и ТКИМ. Эти полиморфизмы были объединены в генетический риск повышения уровня IL-8, который показал причинно-следственную связь с ТКИМ. Результаты исследования были воспроизведены авторами в других независимых когортах пациентов с риском атеросклероза: влияние IL-8 на показатели ТКИМ было подтверждено в исследованиях когорт PIVUS ($n = 1016$) и MDCCC ($n = 6103$). Связь rs8057084 с ТКИМ установлена в когортах PIVUS и UK Biobank. Авторы, однако, не делают однозначного вывода о причинно-следственной связи ассоциации выявленных полиморфизмов с уровнем IL-8 в плазме крови, поскольку эти генетические полиморфизмы находятся за пределами локуса *IL-8* [46].

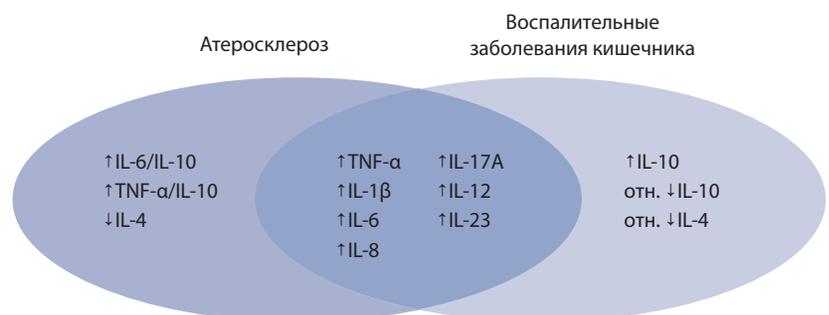
Сывороточные концентрации цитокинов не всегда повышены у больных с атеросклерозом,

но это не означает, что воспаление отсутствует. Так, при исследовании *in vitro* интактных и стимулированных мононуклеарных клеток периферической крови у пациентов с ИБС установлено многократное повышение уровней IL-17A, IL-1 β , TNF- α , в то же время уровни цитокинов в сыворотке этих больных значимо не отличались от таковых в контрольной группе без атеросклероза. Экспериментально установлено, что носительство аллели 511С гена *IL-1 β* , генотипа A197A гена *IL-17A*, G308 SNP гена *TNF- α* и варианта 589Т гена *IL-4* ассоциировано с гиперпродукцией соответствующих цитокинов и развитием коронарного атеросклероза [47]. В исследовании О.Л. Барбараш и соавт. доказана роль полиморфизмов генов-кандидатов *IL-1 β* в возникновении ИМ и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС, хотя сывороточные уровни данного цитокина в группах больных не отличались [48]. Результаты исследований цитокинов и генетических полиморфизмов у пациентов с атеросклерозом и ИБС представлены в табл. 2.

Коморбидность атеросклероза и воспалительных заболеваний кишечника. Общие механизмы патогенеза

Обобщая изложенное выше, можно говорить о сходном характере изменений цитокинового профиля при ВЗК и атеросклерозе. Основные медиаторы воспаления, изученные при этих нозологиях, представлены на рисунке.

Результаты крупных исследований (CANTOS – исследование канакинумаба при атеросклерозе, COLCOT – колхицина при ОКС, LoDoCo2 – колхицина при ИБС и др.) подтверждают возможности противовоспалительной терапии в лечении атеросклероза и стабилизации атеросклеротической



Общие цитокины при атеросклерозе и воспалительных заболеваниях кишечника. IL (interleukin) – интерлейкин, TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α , отн. – относительная недостаточность противовоспалительных интерлейкинов на фоне более значимого повышения спектра провоспалительных цитокинов. ↑ – повышенный уровень, ↓ – пониженный уровень

**Таблица 2.** Исследования цитокинового и генетического профилей у пациентов с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Контролируемое исследование (462 пациента с ИБС и 486 здоровых лиц)	Полиморфизм гена <i>IL-23R</i> rs6682925T/C ассоциирован с более высоким риском развития ИБС	M. Zhang и соавт., 2014 [49]
Когортное исследование (303 пациента со стабильной ИБС, из них 52 с мультифокальным атеросклерозом)	У женщин – носителей мажорной аллели G rs1143634 <i>IL-1β</i> в гомозиготном состоянии риск атеросклероза снижается в 4 раза ($p = 0,046$). Варибельный локус <i>IL-1β</i> rs1143634 ассоциирован со снижением риска ИМ по доминантному типу (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,29–0,77, $p = 0,0025$), а rs16944 – с увеличением риска ИМ по кодоминантному типу (ОШ 5,12, 95% ДИ 1,82–14,42, $p = 0,0022$). Гаплотип AC (rs1143634-rs16944) ассоциирован со сниженным риском ИМ (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,29–0,81, $p < 0,0059$)	О.Л. Барбараш и соавт., 2016 [48]
Когортное исследование (80 пациентов с периферическим атеросклерозом, 72 здоровых участника)	Высокие уровни IL-6 ($p < 0,001$), TNF-α ($p < 0,0001$), E-селектина ($p < 0,0001$), L-селектина ($p < 0,0001$), P-селектина ($p < 0,0001$), молекул клеточной адгезии ICAM-1 ($p < 0,001$), VCAM-1 ($p < 0,001$), неоптерина ($p < 0,001$), MMP-2 ($p < 0,001$) и MMP-9 ($p < 0,005$) у пациентов с периферическим атеросклерозом	S.S. Signorelli и соавт., 2016 [42]
Метаанализ 17 проспективных эпидемиологических исследований (5400 пациентов с ССЗ и 14 607 здоровых лиц)	Уровни IL-6 достоверно выше при ССЗ, чем в контрольной группе (SMD 0,14, 95% ДИ 0,09–0,20)	B. Zhang и соавт., 2018 [41]
Нерандомизированное контролируемое исследование (180 пациентов с атеросклерозом сонных артерий, 90 – без признаков атеросклероза)	Уровни микроРНК-146а, IL-6 и TNF-α в группе пациентов с атеросклерозом выше ($p < 0,05$), чем в контроле, зависят от степени стеноза сонных артерий и от стабильности бляшки	P. Huang и соавт., 2020 [43]
Многоцентровое контролируемое исследование (430 пациентов с артериальной гипертонией и 75 лиц без гипертонии)	Высокие уровни IL-12, IL-23, IL-27 в крови, коррелирующие со стадией гипертонии. Более высокая частота выявления атеросклероза сонных артерий при повышении уровня этих цитокинов при гипертонии	J. Ye и соавт., 2020 [50]
Метаанализ 59 исследований (7705 пациентов с атеросклерозом и 7841 участник контрольной группы)	Уровни CD40L повышены у пациентов с атеросклерозом (SMD 0,43, 95% ДИ 0,29–0,57, $p < 0,001$; I ² = 92%)	T. Pereira-da-Silva и соавт., 2021 [45]
Когортное исследование, включающее экспериментальную часть (62 пациента с ИБС, 68 здоровых человек)	При ИБС повышены уровни IL-17A, IL-1β и TNF-α в супернатантах интактных и стимулированных <i>in vitro</i> фитогемагглютинином мононуклеарных клетках периферической крови. Носительство аллели 511C гена <i>IL-1β</i> ($p < 0,0004$, ОШ 4,67), генотипа A197A гена <i>IL-17A</i> ($p < 0,04$, ОШ 3,88), G308 SNP гена <i>TNF-α</i> ($p < 0,01$, ОШ 3,41) и варианта 589T гена <i>IL-4</i> ($p < 0,04$, ОШ 2,45) ассоциировано с гиперпродукцией цитокинов	A.P. Тугуз и соавт., 2022 [47]
Когортное исследование (70 пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом, группа контроля – 24 здоровых добровольца)	У больных с обструктивным атеросклерозом выявлено повышение TNF-α ($p < 0,001$), понижение IL-4 ($p < 0,001$), повышение соотношений IL-6/IL-10 и TNF-α/IL-10	О.В. Атамась, М.В. Антоноук, 2023 [44]
Многоцентровое европейское исследование IMPROVE (3711 участников)	Повышение уровня IL-8 в плазме связано с увеличением ТКИМ ($p < 0,03$). Выявлены полиморфизмы гена <i>IL-8</i> rs117518778 и rs8057084, связанные с гиперпродукцией IL-8	I.M. Velásquez и соавт., 2023 [46]

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) – молекула клеточной адгезии 1-го типа, IL (interleukin) – интерлейкин, MMP (matrix metalloproteinase) – матриксная металлопротеиназа, SMD (standardized mean difference) – стандартизованная средняя разница, TNF-α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) – молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОШ – отношение шансов, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа



бляшки, что отражается на снижении частоты сердечно-сосудистых событий [51, 52]. Базисная терапия ВЗК включает противовоспалительные генно-инженерные препараты и малые молекулы: ингибиторы TNF- α , ингибиторы IL-12/23, блокаторы интегрин $\alpha 4\beta 7$ и ингибиторы янус-киназы (англ. janus kinase, JAK). В нескольких исследованиях показано, что базисная терапия снижает риск атеротромбоза [53]. Влияние данных препаратов на воспаление в сосудистой стенке у пациентов с ВЗК ранее не изучали. Если в основе ВЗК и атеросклероза лежат общие механизмы усиленного синтеза провоспалительных цитокинов, теоретически возможно репозиционирование противовоспалительной терапии, применяемой при ВЗК, для профилактики атеросклероза при этих заболеваниях.

Малоизученным остается вопрос о влиянии генетических особенностей на развитие атеросклероза у пациентов с ВЗК. Учитывая общность участия медиаторов иммунной системы в развитии воспаления в стенке кишечника при ВЗК и в сосудистой стенке при атеросклерозе, необходим поиск общих механизмов гиперпродукции цитокинов для этих заболеваний, каковыми могут быть общие генетические полиморфизмы. В настоящее время активно проводятся исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и их связи с патогенезом атеросклероза и ИБС. Представляет интерес влияние полиморфизмов генов цитокинов – ключевых мишеней патогенетически ориентированной терапии ВЗК – на развитие атеросклероза у данных больных. Гиперпродукция цитокинов и поддержание воспаления в сосудистой стенке при коронарном атеросклерозе ассоциированы с полиморфизмами генов *IL-17A* (G197A, rs2275913), *IL-1 β* (T511C, rs16944), *TNF- α* (G(-308) A, rs1800629) и *IL-4* (C589T, rs2243250) [47]. Полиморфизм G(-308) A гена *TNF- α* не только вносит существенный вклад в развитие коронарного атеросклероза, но и ассоциирован с дестабилизацией бляшки. Так, генотип GG полиморфизма G(-308) A значительно повышал риск развития острого ИМ (ОШ 2,315, 95% ДИ 1,978–4,567) [54]. Данные литературы относительно роли полиморфизма G(-308) A гена *TNF- α* спорные. Так, метаанализ 13 исследований не показал достоверной ассоциации данного полиморфизма гена *TNF- α* с коронарным атеросклерозом [55]. Тот же полиморфизм гена *TNF- α* повышает риск развития ВЗК, особенно ЯК, в восточной популяции и, возможно, влияет на тяжесть течения ЯК и повышает риск осложнений и колэктомий [56]. Однако отсутствуют работы, в которых бы исследовали другие общие полиморфные локусы гена данного цитокина при этих двух нозологиях.

IL-12 и IL-23 ответственны за стимуляцию и персистенцию воспаления кишечника при ВЗК. Метаанализ 33 исследований (10 527 случаев ЯК и 15 142 здоровых добровольца) подтвердил ассоциацию полиморфизма гена *IL-23* rs11209026A с развитием ЯК (ОШ 0,665, 95% ДИ 0,604–0,733, $p < 0,001$) [39]. Согласно другому метаанализу, включающему 7583 пациента с ЯК и 16 044 здоровых человека, полиморфизмы гена *IL-12* rs6887695 (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09–1,23) и rs10045431 (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,07–1,25) ассоциированы с риском развития ЯК [40]. Ингибитор IL-12/23 – моноклональные антитела к субъединице P40 этих цитокинов (устекинумаб) – широко используется для лечения ВЗК и других иммуновоспалительных заболеваний. Недавно в практику лечения ВЗК вошел ингибитор IL-23 (ризанкизумаб), представляющий собой моноклональные антитела к субъединице P19.

В нескольких исследованиях показана положительная связь уровней IL-12 и IL-23 с развитием атеросклеротической бляшки, так как данные цитокины опосредуют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го и 17-го типов с последующей гиперпродукцией характерных для них цитокинов, активацией макрофагов и запуском патофизиологического каскада развития атеросклероза [50, 57]. В исследовании J. Ye и соавт. установлено, что сывороточные уровни цитокинов IL-12, IL-23 и IL-27 повышены у пациентов с артериальной гипертонией и нарастают по мере увеличения ее стадии. Уровень IL-35, члена того же семейства цитокинов, наоборот, снижен при артериальной гипертонии. В той же работе показано, что экспрессия всех членов семейства IL-12 независимо ассоциирована с частотой выявления атеросклероза сонных артерий у пациентов с гипертонией [50]. Выявлено, что полиморфизм *IL-23R* rs6682925T/C ассоциирован с развитием ИБС [49]. Авторы считают носительство этого полиморфизма фактором риска развития ИБС, так как, согласно результатам исследования, у лиц, имеющих rs6682925T/C при СС-генотипе *IL-23R*, отмечена достоверно более высокая экспрессия матричной РНК *IL-23R* на мононуклеарах периферической крови по сравнению с ТТ-генотипом *IL-23R* [49]. Возможно, полиморфизмы генов *IL-12* и *IL-23*, обнаруженные при ЯК, также способствуют развитию атеросклероза у данных больных, но в литературе таких данных не найдено.

Молекулярные механизмы с участием IL-12/23 и других цитокинов реализуются через сигнальные пути, опосредованные JAK и системами, передающими сигнал в ядро клетки (активаторами транскрипции (англ. signal transducer and activator



of transcription, STAT)). Препараты, ингибирующие активность JAK, с успехом используются при лечении иммуновоспалительных заболеваний: тофацитиниб и упадацитиниб – при ВЗК, тофацитиниб, упадацитиниб, барицитиниб – при ревматических заболеваниях, псориазе, атопическом дерматите. В последние годы активно изучается участие системы JAK-STAT в патогенезе атеросклероза и ССЗ [58]. Полиморфизм гена *JAK2* ассоциирован с развитием ЯК, а аллели 1358*С гена *JAK2* являются маркерами повышенного риска развития ЯК [59–61]. Соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в настоящее время рассматривается как фактор риска ССЗ и их осложнений, таких как ИМ и инсульт [62]. Феномен носительства данной мутации обозначен как СНИР-синдром (англ. clonal hematopoiesis of indeterminate potential), увеличивается с возрастом и, кроме того, может встречаться при онкогематологических заболеваниях. У людей без признаков онкогематологической патологии наличие данного синдрома приводит к активации сигнального пути JAK-STAT, что сопровождается усилением воспалительных процессов в сосудистой стенке и прогрессированием атеросклероза. При наличии СНИР-синдрома риск развития раннего ИМ в 4 раза выше, чем у лиц, не являющихся носителями этой мутации (95% ДИ 2,4–6,7) [63]. Изучение полиморфизмов гена *JAK2* позволит расширить представление о патогенезе атеросклероза у больных ВЗК.

Успешное применение моноклональных антител к интегринам $\alpha 4\beta 7$ (препарат ведолизумаб) свидетельствует о важной роли кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ в патогенезе ВЗК. Интегрины обеспечивают межклеточные взаимодействия в процессах воспаления. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ связывается с молекулой клеточной адгезии слизистой оболочки кишечника адрессином-1 (англ. mucosal addressin cell adhesion molecule 1 – MAdCAM-1) и в нормальном состоянии играет важную роль в возвращении активированных лимфоцитов в лимфоидные ткани, связанные с кишечником. В условиях воспаления кишечной стенки соединение интегрин $\alpha 4\beta 7$ с MAdCAM-1 стимулирует проникновение активированных лимфоцитов в слизистую оболочку и способствует увеличению воспалительной инфильтрации мононуклеарами. Ведолизумаб блокирует интегрин $\alpha 4\beta 7$ и межмолекулярное соединение с молекулами адгезии, что препятствует пропотеванию лимфоцитов в слизистую оболочку. Имеются данные о том, что $\alpha 4\beta 7$ -интегрин участвует также в патогенезе атеросклероза и ССЗ [64]. В эксперименте установлена активация этого интегрин

и его лигандов – молекул адгезии VCAM-1 и MAdCAM-1 – в атеросклеротических бляшках у мышей с дефицитом аполипопротеина E. Модификация интегрин $\alpha 4\beta 7$ путем генетической делеции цепи $\beta 7$ у мышей сопровождалась заметным уменьшением площади атеросклеротической бляшки [65]. Исследования полиморфизмов генов интегрин $\alpha 4\beta 7$ у человека пока единичны. Так, И.В. Жилин и соавт. установили, что полиморфизмы генов *ITGA4* (rs1449263) AG, *ITGB7* (rs11574532) TT кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ являются предикторами тяжелого течения ЯК и необходимости хирургического лечения [66]. О роли полиморфизма гена *ITGA4* в развитии атеросклероза свидетельствует выявленная ассоциация генотипа GG гена *ITGA4* (rs1143674) с ИМ [67]. Не исключено, что следующие поколения блокаторов интегрин, в частности $\alpha 4\beta 7$ или отдельных его цепей, будут эффективны при коморбидных состояниях ВЗК и атеросклероза.

Представляет интерес исследование J. Huang и соавт., в котором была обнаружена общая молекула и общий механизм ЯК и атеросклероза [68]. Авторы идентифицировали 59 независимо экспрессируемых генов для ЯК и атеросклероза, связанных в основном с иммунными и воспалительными реакциями. В результате был идентифицирован белок тирозинкиназа протеинфосфатаза С рецепторного типа как ключевой ген перекрестного взаимодействия при коморбидности ЯК и атеросклероза. Необходимы дальнейшие подобные исследования, которые могут иметь значение для прогнозирования рисков формирования как ВЗК, так и атеросклероза, в том числе атеросклероза при ВЗК.

Заключение

В патогенезе ВЗК и развитии атеросклероза большую роль играет цитокиновый статус. Так как сывороточные уровни цитокинов различны в зависимости от активности воспалительного процесса, состояния иммунной системы пациента, а также принимаемых лекарственных препаратов, более целесообразно исследовать полиморфизмы генов-кандидатов провоспалительных цитокинов. Изучение полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и малых молекул у пациентов с ВЗК, выявление взаимосвязей этих полиморфизмов с развитием атеросклероза позволят выявить новые возможности прогнозирования ССЗ у данной категории больных, разработать меры профилактики, а также репозиционировать биологическую терапию ВЗК для профилактики и лечения атеросклероза. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

З.М. Жигула – концепция статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; А.А. Жилина, Н.В. Ларева – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1623–1631. doi: 10.1177/2047487318792952.
- Li Z, Qiao L, Yun X, Du F, Xing S, Yang M. Increased risk of ischemic heart disease and diabetes in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol.* 2021;59(2):117–124. English. doi: 10.1055/a-1283-6966.
- Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, Cooper GS, Ginwalla M. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: A population-based national study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354.
- Gill GS, Fernandez SJ, Malhotra N, Mete M, Garcia-Garcia HM. Major acute cardiovascular events in patients with inflammatory bowel disease. *Coron Artery Dis.* 2021;32(1):73–77. doi: 10.1097/MCA.0000000000000899.
- Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, Abraham BP, Acquah I, Yahya T, Mehta NN, Nasir K. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2895–2905. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.027.
- Chen B, Collen LV, Mowat C, Isaacs KL, Singh S, Kane SV, Farraye FA, Snapper S, Jneid H, Lavie CJ, Krittanawong C. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases. *Am J Med.* 2022;135(12):1453–1460. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.08.012.
- Sinh P, Cross RK. Cardiovascular comorbidities and inflammatory bowel disease: Causes and consequences. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2024;20(4):204–215.
- Zaka A, Mridha N, Subhaharan D, Jones M, Niranjana S, Mohsen W, Ramaswamy PK. Inflammatory bowel disease patients have an increased risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2023;10(2):e002483. doi: 10.1136/openhrt-2023-002483.
- Weissman S, Sinh P, Mehta TI, Thaker RK, Derman A, Heiberger C, Qureshi N, Amrutiya V, Atoot A, Dave M, Tabibian JH. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(5):104–113. doi: 10.4291/wjgp.v11.i5.104.
- Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):463–469. doi: 10.1016/j.tcm.2019.10.001.
- Lee MT, Mahtta D, Chen L, Hussain A, Al Rifai M, Sinh P, Khalid U, Nasir K, Ballantyne CM, Petersen LA, Virani SS. Premature atherosclerotic cardiovascular disease risk among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2021;134(8):1047–1051.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.02.029.
- Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2017;68(5):447–461. doi: 10.1177/0003319716652031.
- Ekmen N, Can G, Yozgat A, Can H, Bayraktar MF, Demirkol ME, Akdoğan Kayhan M, Sasan H. Evaluation of epicardial adipose tissue and carotid intima-media thickness as a marker of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(9):643–648. doi: 10.17235/reed.2020.7394/2020.
- Jain SS, Shah DK, Gambhire PA, Varma RU, Contractor QQ, Rathi PM. Early atherosclerosis in ulcerative colitis: Cross-sectional case-control study. *J Dig Dis.* 2015;16(11):656–664. doi: 10.1111/1751-2980.12297.
- Lasa J, Nazario E, De Sanctis G, Fernández Recalde M, Redondo JP, Montañana J, Spornanzoni F, Zubiaurre I, Olivera PA. Endoscopically active ulcerative colitis is associated with asymptomatic atherosclerotic vascular disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(10):1654–1661. doi: 10.1093/ibd/izad217.
- Миронова ОЮ, Исайкина МА, Хасиева СА. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1533–1538. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
- Mironova OI, Isaikina MA, Khasieva SA. [Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease]. *Therapeutic Archive.* 2021;93(12):1533–1538. Russian. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
- Goshayeshi L, Bahari A, Torabian F, Molooghi K, Mohammadi EM, Sahranavard M, Maleki HH, Noughabi ZS, Hoseini B. Association between carotid intima-media thickness and ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician.* 2018;10(6):6956–6964. doi: 10.19082/6956.
- Xiao Y, Powell DW, Liu X, Li Q. Cardiovascular manifestations of inflammatory bowel diseases and the underlying pathogenic mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;325(2):R193–R211. doi: 10.1152/ajpregu.00300.2022.
- Núñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(3):236–242. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J.* 2010;74(2):213–220. doi: 10.1253/circj.cj-09-0706.
- Шаленкова МА, Мухаметова ЭТ, Михайлова ЗД. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ИБС. *Клиническая медицина.* 2013;91(11):14–20.
- Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhailova ZD. [The role of necrosis and inflammation markers in prognostication of acute coronary heart disease]. *Clinical Medicine.* 2013;91(11):14–20. Russian.
- Жигула ЗМ, Ларева НВ, Жилина АА. Воспалительные заболевания кишечника как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2023;28(4):52–58. doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_4_52.
- Zhigula ZM, Lareva NV, Zhilina AA. [Inflammatory bowel diseases as risk factor for cardiovascular pathology development]. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2023;28(4):52–58. Russian. doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_4_52.
- Емельянова ВА, Демидов АА, Костенко НВ, Чернышева ЕН. Воспалительные заболевания кишечника: роль цитохимической активности внутриклеточных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в диагностике. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(3):137–141. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-137-141.
- Emelyanova VA, Demidov AA, Kostenko NV, Chernysheva EN. [Inflammatory bowel dis-



- ease: Cytochemical activity of intracellular enzymes of peripheral blood neutrophils and monocytes in diagnosis]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(3):137–141. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-137-141.
24. Дворникова КА, Быстрова ЕЮ, Платонова ОН, Ноздрачев АД. Факторы риска и генетические предпосылки развития воспалительных заболеваний кишечника: современное состояние проблемы. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(2):61–82. doi: 10.31857/S0301179821010045.
25. Бельмер СВ, Симбирцев АС, Головенко ОВ, Бубнова ЛВ, Карпина ЛМ, Щиголева НЕ, Михайлова ТЛ. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. *РМЖ*. 2003;26(3):116.
26. Колесов СА, Жукова ЕА, Короташвили ЛВ, Федулова ЭН, Тутина ОА, Толкачева НИ. Метаболиты оксида азота, белок теплового шока 70 и провоспалительные цитокины у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;4(4):75–78.
27. Бойко МС, Осиков МВ, Давыдова ЕВ, Кайгородцева НВ, Галеева ИР, Бычковских ВА. Роль иммунных факторов в патогенезе экспериментального язвенного колита. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2). doi: 10.17513/spno.29659. [Интернет]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29659> (дата обращения 29.05.2024).
28. Давыдова ЕВ, Осиков МВ, Бакеева А.Е., Кайгородцева НВ. Аутоиммунный профиль крови крыс при экспериментальном язвенном колите. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):209–214. doi: 10.46235/1028-7221-1013-APO.
29. Davydova EV, Osikov MV, Bakeeva AE, Kaigorodtseva NV. [Autoimmune profile of rat blood in experimental ulcerative colitis]. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):209–214. Russian. doi: 10.46235/1028-7221-1013-APO.
30. Toptygina AP, Semikina EL, Bobyleva GB, Miroshkina LV, Petrichuk SV. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Биохимия*. 2014;79(12):1673–1679.
31. Третьякова ЮИ, Антипова АА, Шулькина СГ. Особенности цитокинового профиля у больных язвенным колитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(6). [Интернет]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27276> (дата обращения 29.05.2024).
32. Конович ЕА, Халиф ИЛ, Шапина МВ, Кашников ВН, Широких КЕ. Дисбаланс циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных язвенным колитом. *Колопроктология*. 2014;4(50):35–39.
33. Валеева АР, Скороходкина ОВ. Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе иммунного воспаления при язвенном колите. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(4):618–620. doi: 10.31857/S102872210002615-1.
34. Nakase H, Sato N, Mizuno N, Ikawa Y. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103017. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103017.
35. Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, Wachsmuth L, Basic M, Wagle P, Neurath MF, Becker C, Bleich A, Pasparakis M. Temporally distinct functions of the cytokines IL-12 and IL-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment. *Immunity*. 2019;51(2):367–380.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.008.
36. Liu B, Qian Y, Li Y, Shen X, Ye D, Mao Y, Sun X. Circulating levels of cytokines and risk of inflammatory bowel disease: Evidence from genetic data. *Front Immunol*. 2023;14:1310086. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310086.
37. Andersen V, Ernst A, Christensen J, Østergaard M, Jacobsen BA, Tjønneland A, Krarup HB, Vogel U. The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in a Danish case-control study. *BMC Med Genet*. 2010;11:82. doi: 10.1186/1471-2350-11-82.
38. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Цыремпилова АС. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNFα, IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):469–476. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.
39. Peng LL, Wang Y, Zhu FL, Xu WD, Ji XL, Ni J. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(3):4849–4863. doi: 10.18632/oncotarget.13607.
40. Wang J, Liu H, Wang Y, Wu J, Wang C, Liu K, Qin Q. The polymorphisms of interleukin-12B gene and susceptibility to inflammatory bowel diseases: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(8):987–1006. doi: 10.1080/08820139.2020.1863981.
41. Zhang B, Li XL, Zhao CR, Pan CL, Zhang Z. Interleukin-6 as a predictor of the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Immunol Invest*. 2018;47(7):689–699. doi: 10.1080/08820139.2018.1480034.
42. Signorelli SS, Anzaldi M, Libra M, Navolanic PM, Malaponte G, Mangano K, Quattrocchi C, Di Marco R, Fiore V, Neri S. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: Results of a cohort study. *Angiology*. 2016;67(9):870–874. doi: 10.1177/0003319716633339.
43. Huang P, He XY, Xu M. The role of miRNA-146a and proinflammatory cytokines in carotid atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6657734. doi: 10.1155/2020/6657734.
44. Атамась ОВ, Антонюк МВ. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):114–121. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.



- Atamas OV, Antonyuk MV. [Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):114–121. Russian. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.
45. Pereira-da-Silva T, Ferreira V, Castelo A, Caldeira D, Napoleão P, Pinheiro T, Ferreira RC, Carmo MM. Soluble CD40 ligand expression in stable atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;319:86–100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.011.
46. Velásquez IM, Malarstig A, Baldassarre D, Borne Y, de Faire U, Engström G, Eriksson P, Giral P, Humphries SE, Kurl S, Leander K, Lind L, Lindén A, Orsini N, Pirro M, Silveira A, Smit AJ, Tremoli E, Veglia F, Strawbridge RJ, Gigante B. Causal analysis of plasma IL-8 on carotid intima media thickness, a measure of subclinical atherosclerosis. *Curr Res Transl Med*. 2023;71(1):103374. doi: 10.1016/j.retram.2022.103374.
47. Тугуз АР, Шумилов ДС, Муженя ДВ, Лысенков СП, Смольков ИВ, Татаркова ЕА, Хацац ДЗ, Ашканова ТМ. Дисбаланс субпопуляций NK-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):135–146. doi: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
- Tuguz AR, Shumilov DS, Muzhenya DV, Lysenkov SP, Smolkov IV, Tatarkova EA, Khatats DZ, Ashkanova TM. [Imbalance of NK cell subpopulations and polymorphisms of proinflammatory cytokine genes in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):135–146. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
48. Барбараш ОЛ, Байракова ЮВ, Понасенко АВ, Хуторная МВ, Кузьмина АА, Казачек ЯВ, Барбараш ЛС. Роль полиморфизмов генов-кандидатов IL1 β в возникновении инфаркта миокарда и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС. *Атеросклероз*. 2016;12(3):5–14.
- Barbarash OL, Bayrakova YuV, Ponasenko AV, Khutorная MV, Kuzmina AA, Kazachek YV, Barbarash LS. [The role of IL1 β candidate gene polymorphisms in the occurrence of myocardial infarction and multivessel disease in patients with coronary artery disease]. *Atherosclerosis*. 2016;12(3):5–14. Russian.
49. Zhang M, Cai ZR, Zhang B, Cai X, Li W, Guo Z, Ma L. Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):891–897. doi: 10.1089/dna.2014.2573.
50. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Zhou Q, Lin Y, Ji Q, Wan J. The expression of IL-12 family members in patients with hypertension and its association with the occurrence of carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2369279. doi: 10.1155/2020/2369279.
51. Hassan M. CANTOS: A breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(1):2. doi: 10.21542/gcsp.2018.2.
52. Aimo A, Pascual Figal DA, Bayes-Genis A, Emdin M, Georgiopoulos G. Effect of low-dose colchicine in acute and chronic coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13464. doi: 10.1111/eci.13464.
53. Peric S, Todorovic Z, Zdravkovic N, Gogic A, Simovic S, Grbovic V, Maksic M, Jakovljevic S, Milovanovic O, Zdravkovic N. Treatment of ulcerative colitis: Impact on platelet aggregation. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1615. doi: 10.3390/medicina59091615.
54. Подольская АА, Майкова ЕВ, Шарфетдинова ЛМ, Кравцова ОА. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(2):147–150.
- Podolskaya AA, Maykova EV, Sharafetdinova LM, Kravtsova OA. [Polymorphism of genes of pro-inflammatory cytokines in association with risk of acute myocardial infarction]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(2):147–150. Russian.
55. Tabaei S, Motalebnezhad M, Tabaei SS. Systematic review and meta-analysis of association of polymorphisms in inflammatory cytokine genes with coronary artery disease. *Inflamm Res*. 2020;69(10):1001–1013. doi: 10.1007/s00011-020-01385-3.
56. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарёв БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNF α в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):548–558. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.
- Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Pushkarev BS, Korotaeva NS. [The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):548–558. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.
57. Алиева АМ, Теплова НВ, Эттингер ОА, Резник ЕВ, Байкова ИЕ, Саракеева ЛР, Шнахова ЛМ, Аракелян РА, Валиев РК, Никитин ИГ. Роль интерлейкина 12 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапия*. 2022;8(6):64–75. doi: 10.18565/therapy.2022.6.64-75.
- Alieva AM, Teplova NV, Ettinger OA, Reznik EV, Baykova IE, Sarakaeva LR, Shnaxova LM, Arakelyan RA, Valiev RK, Nikitin IG. [The role of interleukin 12 in the development of cardiovascular diseases]. *Therapy*. 2022;8(6):64–75. Russian. doi: 10.18565/therapy.2022.6.64-75.
58. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK-STAT pathway: An emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *Eur Heart J*. 2021;42(42):4389–4400. doi: 10.1093/eurheartj/ehab447.
59. Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, Gwilliam R, Jacob J, Nimmo ER, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson C, Blaszczak K, Ravindrarajah R, Hunt S, Varma D, Hammond N, Lewis G, Attlesley H, Watkins N, Ouwehand W, Strachan D, McArdle W, Lewis CM; Wellcome Trust Case Control Consortium; Lobo A, Sanderson J, Jewell DP, Deloukas P, Mansfield JC, Mathew CG, Satsangi J, Parkes M. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology*. 2009;136(2):523–529.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.032.
60. Dorofeyev AE, Dorofeyeva AA, Kiriyan EA, Rasokhina OA, Dynia YZ. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiad Lek*. 2020;73(1):87–90.
61. Ткачев АВ, Мкртчян ЛС, Мазовка КЕ, Макаренко АС, Асланов АМ. В лабиринтах патогенеза ВЗК: генетика вчера, сегодня, завтра. *Практическая медицина*. 2020;18(4):53–56.
- Tkachev AV, Mkrtychyan LS, Mazovka KE, Makarenko AS, Aslanov AM. [Through the labyrinth of IBD pathogenesis: genetics yesterday, today, tomorrow]. *Practical Medicine*. 2020;18(4):53–56. Russian.
62. Ольховский ИА, Горбенко АС, Столяр МА, Грищенко ДА, Ткаченко ОА, Марцинкевич ТЛ. Частота выявления соматической мутации V617F в гене JAK2 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):25–28. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000245.
- Oikhovskiy IA, Gorbenko AS, Stolyar MA, Grischenko DA, Tkachenko OA, Martsinkevich TL. [Somatic mutation of the V617F JAK2 gene in patients of the cardiovascular diseases]. *Therapeutic Archive*. 2019;91(7):25–28. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000245.
63. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberger D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.
64. Liu S, Rose DM, Han J, Ginsberg MH. Alpha4 integrins in cardiovascular development and diseases. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10(6):253–257. doi: 10.1016/s1050-1738(00)00073-6.
65. Zhi K, Li M, Zhang X, Gao Z, Bai J, Wu Y, Zhou S, Li M, Qu L. $\alpha 4\beta 7$ Integrin (LPAM-1) is upregulated at atherosclerotic lesions and is



involved in atherosclerosis progression. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(6):1876–1887. doi: 10.1159/000362965.

66. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Марковский АВ. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(3):15–20. doi: 10.17116/dokgastro20211003115.

Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Markovskiy AV. [The predictive value of intestinal $\alpha 4\beta 7$ integrin gene polymorphism

in patients with ulcerative colitis]. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(3):15–20. Russian. doi: 10.17116/dokgastro20211003115.

67. Гончарова ИА, Назаренко МС, Бабушкина НП, Марков АВ, Печерина ТБ, Кашталап ВВ, Тарасенко НВ, Понасенко АВ, Барабараш ОЛ, Пузырев ВП. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. *Молекулярная биология.* 2020;54(2):224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044.

Goncharova IA, Nazarenko MS, Babushkina NP, Markov AV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Tarasenko NV, Ponasenko AV, Barbarash OL, Puzyrev VP. [Genetic predisposition to early myocardial infarction]. *Molecular Biology.* 2020;54(2):224–232. Russian. doi: 10.31857/S0026898420020044.

68. Huang J, Wang F, Tang X. Uncovering the shared molecule and mechanism between ulcerative colitis and atherosclerosis: An integrative genomic analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1219457. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219457.

Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines

Z.M. Zhigula¹ • A.A. Zhilina¹ • N.V. Lareva¹

Objective: To analyze literature data and compare the common pathways of inflammation in inflammatory bowel diseases (IBD) and atherosclerosis with focus on the effects of proinflammatory cytokines on both pathologies, as well as from the perspective of potential role of gene polymorphism of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of atherosclerosis in IBD patients.

Main provisions: In IBD, a serum cytokine profile initiates and supports the chronic inflammation. The main immunological mechanisms in both IBD and atherosclerosis are mediated by hyperproduction of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17, and relative insufficiency of anti-inflammatory IL-4 and IL-10, with significant increase in pro-inflammatory cytokines. An association has been established between the polymorphisms of *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-10* (rs3024505, rs1800896), *IL-12* (rs6887695, rs10045431), *IL-23* (rs11209026A) candidate genes and the development of ulcerative colitis (UC). The polymorphisms of the *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-1 β* (rs16944), *IL-17A* (rs2275913), *IL-4* (rs2243250), *IL-23* (rs6682925T/C) genes are associated with a high risk of atherosclerosis. Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C (PTPRC) was identified as the hub crosstalk gene for the comorbidity of UC and atherosclerosis. The

effects of cytokine genes polymorphisms as key targets of the pathogenetically oriented IBD therapy on the development of atherosclerosis in these patients remain a poorly investigated question.

Conclusion: IBD and atherosclerosis are mediated by the shared mechanisms of enhanced synthesis of proinflammatory cytokines, as well as polymorphisms of the candidate genes. Studies on the polymorphism of proinflammatory cytokines genes and small molecules in patients with UC, as well as the association of these polymorphisms with the development of atherosclerosis would open up new possibilities for prediction of cardiovascular diseases in these patients, development of preventive measures, and for repositioning of biological therapy for the prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, atherosclerosis, chronic inflammation, pro-inflammatory cytokines, gene polymorphism

For citation: Zhigula ZM, Zhilina AA, Lareva NV. Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(8). doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040

Received 29 May 2024; revised 19 July 2024; accepted 16 October 2024.

Zinaida M. Zhigula – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914>
✉ Ul. Aldanskaya 11–119, Chita, 672045, Russian Federation. E-mail: pustotinazm@yandex.ru

Albina A. Zhilina – MD, PhD, Vice-Rector for Academic Affairs, Educational Activities and Youth Policy, Professor, Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>. E-mail: albina1228@ya.ru

Natalia V. Lareva – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Research and International Cooperation, Head of Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>. E-mail: larevanv@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

Z.M. Zhigula, the paper concept, data collection, analysis, and interpretation, text writing and editing; A.A. Zhilina, N.V. Lareva, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Chita State Medical Academy; ul. Gorkogo 39a, Chita, 672000, Russian Federation