

мітохондріями і мітохондріальним матриксом, секреторні – апікальними мікрворсинками, електронною щільністю інтрафолікулярного колоїду, кількістю секреторних гранул і лізосом, їхньою електронною щільністю та особливостями розташування у межах цитосоми; про синтетичні можливості тироциту свідчать електронна щільність цитоплазми, субструктури гранулярного цитоплазматичного ретикулуму і комплексу Гольджі, вільні і зв'язані рибосоми. При оцінюванні в цифровому еквіваленті стану складових елементів профілю будь-якої можливості (Рябуха О. І., 2017, 2018, 2021; Ryabukha O. I., 2018, 2019, 2022; Ryabukha O. & Dronyuk I., 2019, 2020, 2021) формуються передумови для створення персоналізованих математичних моделей (Meng F. et al., 2019) вивчення впливу різних речовин на певні напрямки діяльності тироциту або на тироцит як цілісну комплексну систему.

МІКРОБІОМ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Сус М., Руминська Т., Коваленко І.

м. Львів, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Актуальність. Мікробіота кишечника охоплює широкий спектр бактерій, які виконують різноманітні функції, впливаючи на загальний стан здоров'я господаря. За останні кілька десятиліть дослідження, пов'язані з мікробіомом, інтенсифікувалися і таким чином, було досягнуто кращого розуміння складу популяції мікробіоти та взаємодії мікроорганізмів і господаря. Мікробіом можна розділити на екосистеми, які існують на шкірі та слизових оболонках, таких як ротова порожнина, шлунково-кишковий тракт, легені і сечостатева система. Мікробіота може впливати на цілісність слизової оболонки, модулюючи імунні відповіді господаря та запальних процесів слизової оболонки, що характеризується змінним профілем прозапальних і протизапальних цитокінів. Крім того на кожному етапі запального процесу змінюється і склад мікробіоти шлунково-кишкового тракту. Структурними компонентами патогенних та умовно патогенних бактерій, а також їхніми токсинами і метаболітами, може бути спровокований інфекційний процес, що призводить до каскаду реакцій за участю про- та протизапальних інтерлейкінів, хемокінів та інших цитокінів.

Цитокіни складають цілу імунну мережу, яка охоплює як вроджену, так і адаптивну системи. Особливістю цитокінів є те, що вони самі не можуть проявляти вплив на чужорідні бактеріальні, вірусні та грибові антигени, а служать винятково для передачі сигналів. Цитокіни діють відповідно до каскадних сигнальних шляхів, які регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді в шлунково-кишковому тракті. В останні роки особлива увага приділяється стратегії, функціям, структурі цитокінів та їх важливості в різних інфекційних процесах та клітинній проліферації. Активно вивчаються компенсаторні механізми внаслідок продукції дефектних або рецепції окремих цитокінів, що також визначає збалансованість цитокінового спектру. Особливо, якщо пацієнт з хронічним інфекційним процесом, де може бути виявлений дисбаланс у виробництві про- та протизапальних інтерлейкінів, хемокінів та інших цитокінів, що може бути фактором прогресування патологічного процесу. Один з аспектів дослідження інтерлейкінів – це їх синергічний ефект. Тому властивості та функціональна роль, наявність чи відсутність окремих видів інтерлейкінів, а в деяких випадках родини цитокінів, можна розглядати, як ознаку певного інфекційного захворювання, клітинної проліферації та злогокісного новоутворення.

Мета цього дослідження полягає у визначенні інтерлейкінового профілю в патогенезі інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту та ідентифікації кандидатів на біомаркери.

Результати. Серед проаналізованих оригінальних досліджень з визначення про- та протизапальних інтерлейкінів, які відповідають за регуляцію імунної відповіді, а також міжклітинну комунікацію, що відіграє певну роль у захисті організму від патогенних бактерій, грибів, нами були виділені цитокіни, характерні тільки для запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Грампозитивні та грамнегативні бактерії визначають характер і перебіг запальних захворювань шляхом активації та пригнічення різних видів інтерлейкінів. Ендотоксини та ЛПК грамнегативних бактерій можуть індукувати надмірне виробництво медіаторів запалення, таких як IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Як відомо, мікробні токсини призводять до виникнення раку через активацію запалення або пригнічення імунітету. З огляду на функціональні характеристики прозапальні цитокіни IL-6, IL-8 володіють локальними та системними ефектами і відображають тяжкість захворювання та прогнозують результат інфекційного процесу. Встановлено, що *Pseudomonas aeruginosa* здебільшого пов'язують зі збільшенням рівнів IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10

та фактором некрозу пухлини альфа (TNF- α). *Helicobacter pylori* впливає на експресію інтерлейкінів-17 (IL-17) та IL-22, IL-23. А як відомо, інфекції *Helicobacter pylori* підвищують ризик розвитку раку шлунка і раку підшлункової залози, тому аналізуючи інтерлейкіновий профіль різних видів раку шлунково-кишкового тракту виявлено високу експресію IL-20, IL-22, IL-24. *Campylobacter jejuni* впливає на індукцію IL-6, IL-4, IL-10 та в невеликих кількостях на експресію інтерлейкіну IL-18 та TNF- α . *Salmonella enterica* – збудника пов'язують з експресією IL-10, IL-17, IL-24, проте мікроорганізм слабо індукує IL-6, IL-1 α , TNF- α . Ентероінвазивні бактерії, такі як *Escherichia coli* та *Shigella flexneri* стимулюють TNF- α та IL-1 α , IL-10. Проте виявлено цікавий факт, що біфідобактерії та лактобацили сильно інгібують TNF- α .

Деякі види інтерлейкінів характеризуються плейотропною дією щодо деяких видів бактерій. Згідно з отриманими даними інтерлейкін-17 забезпечує захист проти позаклітинних патогенів, таких як *Klebsiella pneumoniae*, а також внутрішньоклітинних бактерій, таких як *Listeria monocytogenes*. Серед грибкових інфекцій, що тісно пов'язані з індукцією цитокінів (IL-17) через передачу сигналу Toll-подібного рецептора (TLR) виокремлюють *Cryptococcus*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* або ж їхні структурні елементи - β -глюкани, надмірне виробництво яких пов'язане з багатьма запальними та аутоімунними розладами.

Такою ж плейотропністю характеризується інтерлейкін-10 (IL-10) стосовно внутрішньоклітинних та позаклітинних бактерій. Однак здебільшого експресію (IL-10) пов'язують із захворюваннями, де етіологічними агентами є *Streptococcus pneumoniae*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*. Проте зниження активності IL-10 спостерігається при запальних процесах, викликаних *P. anaerobius* і *Enterococcus faecalis*. Протизапальний цитокін IL-10 характеризується локальними і системними ефектами. Динаміка рівнів IL-10 може слугувати показником активності запального процесу. *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* і *Enterococcus faecalis* пов'язують з активацією IL-18. Однією з цікавих особливостей є те, що кишкова флора, зокрема біфідобактерії та лактобацили, теж впливають на експресію IL-18. *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* можуть викликати секрецію IL-1 β проте *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus faecalis* знижують рівні IL-2.

Оцінюючи особливості цитокінового профілю в конкретному клінічному випадку можна спостерігати підвищений рівень цитокінів IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та виразковим колітом, проте у пацієнтів з даною патологією зменшується рівень експресії IL-10 і CD3, CD5. Як відомо, рівень TNF- α підвищується при різних неспецифічних та інфекційних запальних станах і на початку може спостерігатись низька продукція TNF- α . Серед мікробного профілю при даних патологіях домінує *Bacteroides ssp.*, але зменшується кількісний склад *Faecalibacterium prausnitzii*. У пацієнтів із хворобою Крона спостерігається експресія цитокінів IL-19, IL-26. Високий рівень цитокінів IL-36 є статистично значущим у пацієнтів з колітом. Інтерлейкіновий профіль при різних видах раку шлунково-кишкового тракту характеризується здебільшого експресією IL-20, IL-22, IL-24.

Висновок. Отже, підсумовуючи результати нашої роботи, можна зробити висновки, що цитокіни IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 IL-17 та фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), IL-20, IL-22, IL-23 IL-24, IL-26, IL-36 відіграють важливу роль у розвитку запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, спричинених окремими інфекціями або їх комбінаціями. Патогенні бактерії виробляють токсичні метаболіти, які прямо або опосередковано сприяють виникненню раку і підвищують рівні IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Дослідження інтерлейкінового профілю, як одного з основних біомаркерів при запальних захворюваннях та проліферативних процесів шлунково-кишкового тракту, має важливе прогностичне значення.