

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-60-69>

Эндокринная функция жировой, мышечной, нервной и костной ткани у пациентов с язвенным колитом

Шестопапов А.В.^{1,2}, Давыдов В.В.^{1,2}, Меркель К.П.^{1,2}, Абдулхаков С.Р.^{3,4}, Шакирова Г.Ф.⁵, Одинцова А.Х.⁶,
Абдулхаков Р.А.⁴, Григорьева Т.В.³, Лайков А.В.³, Сорокин В.А.², Иванова А.А.¹, Румянцев С.А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 117292, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», (ул. Кремлевская, д. 18, корп.1, г. Казань, Республика Татарстан, 420008, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия)

⁵ Городская поликлиника № 21 г. Казани, Министерства здравоохранения Республики Татарстан, (ул. Зорге, д. 103, г. Казань, 420139, Россия)

⁶ Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, (Оренбургский тракт, 138, г. Казань, 420064, Россия)

Для цитирования: Шестопапов А.В., Давыдов В.В., Меркель К.П., Абдулхаков С.Р., Шакирова Г.Ф., Одинцова А.Х., Абдулхаков Р.А., Григорьева Т.В., Лайков А.В., Сорокин В.А., Иванова А.А., Румянцев С.А. Эндокринная функция жировой, мышечной, нервной и костной ткани у пациентов с язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 60–69 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-60-69

✉ Для переписки:

Давыдов

Вадим

Вячеславович

vaddavydov@mail.ru

Шестопапов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией биохимии сигнальных путей; заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии Института фармации и медицинской химии

Давыдов Вадим Вячеславович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии сигнальных путей; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии Института фармации и медицинской химии

Меркель Константин Павлович, научный сотрудник лаборатории биохимии сигнальных путей; ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии Института фармации и медицинской химии

Абдулхаков Сайяр Рустамович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики

Шакирова Гульназ Фанисовна, заведующая дневным стационаром, врач-терапевт

Одинцова Альфия Харисовна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии

Абдулхаков Рустам Аббасович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии

Григорьева Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии

Лайков Александр Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии

Сорокин Владимир Александрович, старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии Института фармации и медицинской химии

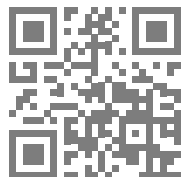
Иванова Анна Аркадьевна, д.м.н., доцент, руководитель проектов Национального центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний

Румянцев Сергей Александрович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. директора; заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета

Резюме

Цель исследования: Адипокины, миокины, нейротрофины, гормоны и факторы роста оказывают существенное влияние на течение воспалительных процессов в организме. Однако несмотря на это, все еще остается неясным характер взаимоотношения между ними при язвенном колите. Учитывая это, целью данного исследования явилось определение уровня и характера взаимоотношений концентраций в крови адипокинов, миокинов, нейротрофинов и факторов роста у больных с язвенным колитом.

EDN: OJRF5R



Материалы и методы: В исследования были включены 19 здоровых мужчин и 18 мужчин с ЯК, а также 91 здоровая женщина и 29 женщин, больных ЯК. В пробах крови обследуемых при помощи мультиплексного анализа определялось содержание лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина, онкостатина, инсулина, VEGF, FABP3, BDNF, NGF и фракталкина, а также проводилось изучение корреляционных взаимоотношений между ними.

Результаты: Проведенные исследования показали, что у больных с ЯК, независимо от гендерной принадлежности, имело место снижение уровня лептина, инсулина и NGF в крови. В дополнение к тому у мужчин с ЯК понижался уровень остеокальцина, а у женщин – снижалось содержание апелина и VEGF, а также повышался уровень BDNF в крови.

Заключение: Возникающие сдвиги вносят существенные коррективы в течение воспалительного процесса в кишечнике при ЯК и формируют предпосылки для появления гендерных особенностей в формировании внекишечных проявлений этого заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, адипокины, миокины, нейротрофины, факторы роста

Финансирование. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из Федерального бюджета на осуществление Государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075–15–2022–310

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endocrine function of adipose, muscle, nervous and bone tissue in patients with ulcerative colitis

A.V. Shestopalov^{1,2}, V.V. Davydov^{1,2}, K.P. Merkel^{1,2}, S.R. Abdulkhakov^{3,4}, G.F. Shakirova⁵, A.K. Odintsova⁶, R.A. Abdulkhakov⁴, T.V. Grigoryeva³, A.V. Laikov³, V.A. Sorokin², A.A. Ivanova¹, S.A. Roumiantsev^{1,2}

¹ Endocrinology research center, (11, Dmitry Ulyanov st., Moscow, 117292, Russia)

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

³ Kazan (Volga region) Federal University, Russian Federation, (18, Kremlyovskaya st., Kazan, 420008, Russia)

⁴ Kazan State Medical University, (49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia)

⁵ Kazan City polyclinic № 21, Russian Federation, (103, Zorge st., Kazan, 420139, Russia)

⁶ Republican Clinical Hospital Republic of Tatarstan, Russian Federation, (138, Orenburgskij trakt, Kazan, 420064, Russia)

For citation: Shestopalov A.V., Davydov V.V., Merkel K.P., Abdulkhakov S.R., Shakirova G.F., Odintsova A.K., Abdulkhakov R.A., Grigoryeva T.V., Laikov A.V., Sorokin V.A., Ivanova A.A., Roumiantsev S.A. Endocrine function of adipose, muscle, nervous and bone tissue in patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 60–69. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-60-69

✉ **Corresponding author:**

Vadim V. Davydov
vaddavydov@mail.ru

Alexander V. Shestopalov, MD, D. Sc. (Medicine), Professor, Holder of the Laboratory of Biochemistry of Signal Pathways; Holder of the department of biochemistry and molecular biology; ORCID: 0000-0002-1428-7706

Vadim V. Davydov, MD, D. Sc. (Medicine), Professor, Leading Researcher Laboratory of Biochemistry of Signal Pathways; professor of the department of biochemistry and molecular biology; ORCID: 0000-0002-3347-1832

Konstantin P. Merkel, Scientific Researcher Laboratory of Biochemistry of Signal Pathways; assistant of the department of biochemistry and molecular biology; ORCID: 0009-0001-6524-3033

Sayar R. Abdulkhakov, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Institute of Fundamental Medicine and Biology; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice; ORCID: 0000-0001-9542-3580

Gulnaz F. Shakirova, Chief of the Therapeutist Department; ORCID: 0009-0006-7670-6116

Alfiya K. Odintsova, PhD, Head of the Gastroenterology Department; ORCID: 0000-0002-7148-8862

Rustam A. Abdulkhakov, MD, D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0002-1509-6776

Tatiana V. Grigoryeva, PhD, leading research fellow, scientific research laboratory Genetics of microorganisms, Institute of Fundamental Medicine and Biology; ORCID: 0000-0001-5314-7012

Alexander V. Laikov, PhD, senior research fellow, scientific research laboratory Multiomics technologies of living systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology; ORCID: 0000-0002-4250-2645

Vladimir A. Sorokin, Senior lecturer of the department of biochemistry and molecular biology; ORCID: 0000-0002-5822-6315

Anna A. Ivanova, MD, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Project Manager of the National Center for Personalized Medicine for Endocrine Diseases of Endocrinology research center; ORCID: 0000-0003-1493-8481

Sergey A. Roumiantsev, MD, D. Sc. (Medicine), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director; Holder of the department of oncology, haematology and radiation therapy; ORCID: 0000-0002-7418-0222

Summary

Purpose of the study: Adipokines, myokines, neurotrophins, hormones and growth factors have a pivotal role on the control of inflammatory processes in the body. However, the relationship between them in development of ulcerative colitis (UC) still remains unclear. Taking this into account, the purpose of this study was to determine the level and relationships between the blood concentrations of adipokines, myokines, neurotrophins and growth factors in patients with ulcerative colitis.

Materials and methods: The studies included 19 healthy men and 18 men with UC, as well as 91 healthy women and 29 women with UC. In the blood samples of the subjects was determined the level of leptin, adiponectin, resistin, apelin, irisin, adipisin, myostatin, FGF21, osteocrin, oncostatin, insulin, VEGF, FABP3, BDNF, NGF and fractalkine using a multiplex analysis, and the correlation relationships between them were studied too.

Results: Studies have shown that in patients with UC, regardless of gender, there was a decrease in the levels of leptin, insulin and NGF in the blood. In addition, in men with UC, the level of osteocrine decreased, and in women, the concentration of apelin and VEGF decreased, and the level of BDNF in the blood increased.

Conclusions: The emerging changes make significant adjustments during the inflammatory process in the intestine in UC and form the prerequisites for the emergence of gender characteristics in the formation of extraintestinal complications of this disease.

Keywords: ulcerative colitis, adipokines, myokines, neurotrophins, growth factors

Funding. The article was prepared based on the results obtained during the implementation of the Agreement on the provision of a grant in the form of subsidies from the Federal budget for the implementation of State support for the creation and development of world-class scientific centers carrying out research and development on the priorities of scientific and technological development dated April 20, 2022 No. 075–15–2022–310

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время среди людей молодого и среднего возраста регистрируется высокая заболеваемость язвенным колитом (ЯК) [1, 2]. Согласно существующим представлениям, основными причинами развития этого заболевания являются наследственная предрасположенность, негативные эффекты внешних факторов, нарушения со стороны иммунитета, а также изменение состава микробиоты кишечника [3, 4, 5]. Все они предопределяют возникновение острого воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, а также появление характерных нарушений со стороны метаболизма и функции других органов и систем, к числу которых относятся печень, кожа, сердечно-сосудистая опорно-двигательная и нервная система и др. [3, 4, 6–11].

Развитие воспаления при язвенном колите сопровождается изменением секреции биологически-активных веществ с про- и противовоспалительной активностью клетками жировой, мышечной, нервной и костной ткани, к числу которых относятся

адипокины, миокины, нейротрофины и гормоны. В современной периодической литературе имеются сведения о содержании в крови пациентов с ЯК целого ряда биологически-активных веществ с про- и противовоспалительным эффектом. В большей мере они касаются адипокинов (лептина, резистина, адипонектина и др.), а также миокинов (ирисина, FGF21) и нейротрофинов [12–17]. Вместе с тем, до настоящего времени все еще остается неясным характер взаимоотношений между продукцией биологически-активных веществ жировой, мышечной, костной и нервной тканью при язвенном колите. Его детальное изучение открывает реальные перспективы в прояснении тонких механизмов патогенеза, а также разработке новых подходов к лабораторной диагностике и лечению данного заболевания. Учитывая это, целью настоящего исследования явилось определение уровня и характера взаимоотношений концентраций в крови адипокинов, миокинов, нейротрофинов и факторов роста у больных язвенным колитом.

Методы и методы

Всего было исследовано 157 человек мужчин и женщин в возрасте от 20 до 70 лет. Проводился сравнительный анализ между здоровыми (n=19) и больными ЯК (n=18) мужчинами, между здоровыми (n=91) и больными ЯК (n=29) женщинами.

Исследования проводились в 2019–2021 г.г. на базе Казанского (Приволжского) федерального университета. В исследование были включены 47 больных ЯК в возрасте от 20 до 70 лет, в стадии обострения заболевания, находившихся под

наблюдением в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Наличие язвенного колита выставляли на основании совокупности данных клинической картины заболевания, результатов эндоскопического и гистологического методов исследования.

Критериями включения в исследование пациентов с ЯК были наличие установленного диагноза ЯК, подтвержденного клиническими, эндоскопическими признаками и данными гистологического заключения, а также добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- беременность или грудное вскармливание;
- сопутствующая патология печени или почек в стадии декомпенсации;
- наличие илеостомы, колостомы;
- ранее проведенная обширная резекция тонкой или ободочной кишки, субтотальная или тотальная колэктомия;
- наличие врожденной или приобретенной формы иммунодефицита;
- злокачественные новообразования, по поводу которых больной на данный момент он получает лечение;
- наличие у пациента признаков активного инфекционного процесса;
- прием антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование;
- отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании.

В группу сравнения (контроль) были включены 120 здоровых обследуемых (в возрасте 18 до 65 лет) без воспалительного заболевания кишечника. Обследованные группы сравнения подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Из исследований исключались мужчины и женщины:

1. с наличием в анамнезе сопутствующих состояний и заболеваний, которые могли бы привести к выраженным изменениям состава микробиоты кишечника (воспалительные заболевания кишечника; синдром мальабсорбции, связанный с установленным заболеванием тонкой кишки, поджелудочной железы и др.; онкологические заболевания любой локализации; ранее выполненные операции на ЖКТ (кроме аппендэктомии); функциональные заболевания кишечника, целиакия, аллергические заболевания, сахарный диабет 1 и 2 типа, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, психиатрические заболевания; прием лекарственных средств с иммуносупрессивным и цитостатическим действием, глюкокортикостероидов,

антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков, регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов) в течение трех месяцев до момента включения в исследование; наличие у пациента ожирения или дефицита массы тела

2. злоупотребляющие алкоголем и наркотическими веществами;
3. с хроническими заболеваниями внутренних органов (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, печени, почек, эндокринные заболевания) в стадии декомпенсации;
4. с инфекционными и паразитарными заболеваниями, в том числе ассоциированные с наличием вируса иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, туберкулез;
5. с диареей (с частотой стула более трех раз в день) в течение не менее трех дней подряд на протяжении последнего месяца;
6. с беременностью или лактацией.

Выборка участников исследования была случайной, исследование было одноцентровое, одномоментное. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

У всех обследуемых в пробах сыворотки крови определялся уровень лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипина, миоостатина, FGF21, остеокина, онкостатина, инсулина VEGF, FABP3, BDNF, NGF и фракталкина выполнялся методом мультиплексного ИФА на анализаторе Magpix (BioRad, США), согласно рекомендациям фирмы производителя, с использованием наборов фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1, Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2, Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel и Human Myokine Magnetic Bead Panel.

Проведение научно-исследовательской работы было одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол № 186 от 26.06.2019). Получено информированное согласие от каждого обследуемого на участие в исследовании.

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась статистическая программа R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для всех показателей рассчитывались медиана и квартили (25%, 75%); минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение средних уровней в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$. Для изучения характера взаимосвязей между исследованными показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена.

Результаты

Проведенные исследования показали, что у мужчин контрольной группы имеют место характерные корреляционные взаимоотношения между уровнем адипокинов и миокинов в крови (рис. 1). У них

выявляются отрицательные корреляционные связи между апелином и ирисинном ($r = -0,57$), а также апелином и резистинном ($r = -0,49$). При этом содержание ирисина в крови у мужчин контрольной группы

Рисунок 1.

Корреляционные связи между уровнем адипокинов, миокинов и FABP3 в крови мужчин контрольной группы (цифра около стрелки указывает величину r)

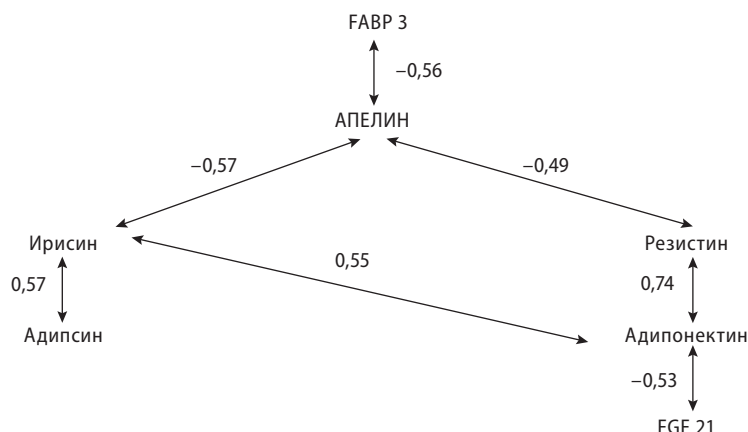
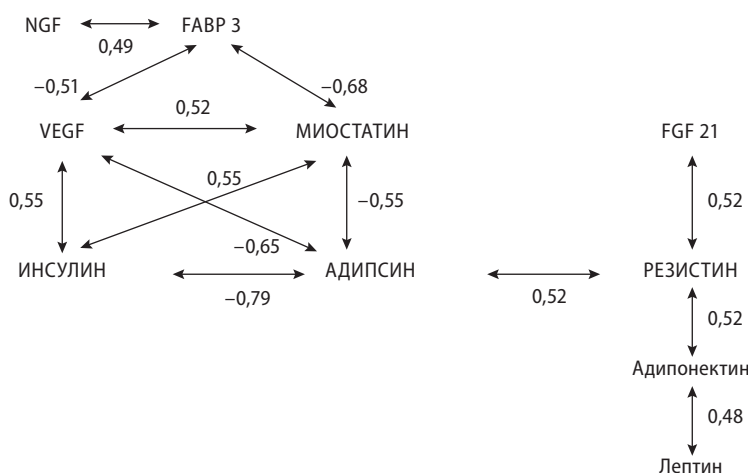


Рисунок 2.

Корреляционные связи между уровнем адипокинов, миокинов, факторов роста, нейротрофинов, FABP3 и инсулина в крови мужчин с ЯК (цифра около стрелки указывает величину r)



прямо коррелирует с уровнем адипсина (r 0,57) и адипонектина (r 0,55), а содержание последнего прямо коррелирует с резистином (r 0,74) и обратно – с FGF21 (r -0,53).

Результаты проведенного корреляционного анализа между уровнем адипокинов и миокинов в крови мужчин контрольной группы позволяют предполагать особое положение апелина среди них. Это определяется защитной ролью данного адипокина в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [18, 19]. Подтверждением того служит средней выраженности отрицательная корреляционная связь между содержанием в крови апелина и FABP3 (r -0,575). На то же самое указывают и обратные корреляционные взаимоотношения апелина с провоспалительным адипокином – резистином. Обращает на себя внимание еще и тот факт, что исследованные миокины (ирисин, адипсин и FGF21), а также адипокин адипонектин не участвуют в формировании защитных реакций в организме, реализующихся через усиление продукции апелина.

Корреляционные связи между миокинами, адипокинами, факторами роста и гормонами у больных ЯК мужчин существенно отличались от таковых у мужчин контрольной группы (рис. 2). У них возникали умеренные корреляции между уровнем миоостатина, адипсина, инсулина и VEGF. Помимо этого, у мужчин с ЯК регистрировались умеренные

по силе корреляции между резистином и FGF21 (r 0,52), резистином и адипонектином (r 0,52), а также адипонектином и лептином (r 0,48). Помимо этого, у них формировались отрицательные корреляции между уровнем VEGF и FABP3 (r -0,51), а также миоостатином и FABP3 (r -0,68).

Анализ установленных корреляционных связей между уровнем исследованных адипокинов, миокинов, факторов роста и гормонов в крови у мужчин с ЯК позволяет думать о том, что в условиях формирования воспалительного процесса в кишечнике у них возникают изменения со стороны эндокринной функции жировой, мышечной, костной и нервной ткани. Следствием того может становиться появление характерных сдвигов в уровне исследованных биологически-активных веществ в крови (табл. 1).

Действительно, проведенные исследования показали (табл. 1), что у мужчин с ЯК происходит уменьшение содержания в крови остеокальцина, лептина, NGF и инсулина на 58, 62, 83 и 42% соответственно, по сравнению с таковыми у обследованных мужчин контрольной группы.

У женщин контрольной группы выявлялся иной характер корреляционных связей между адипокинами, миокинами, факторами роста и инсулином в крови, чем у мужчин (рис. 3). Так, у них выявлялись слабые положительные корреляции между уровнем лептина и инсулина (r 0,49), инсулина и NGF (r 0,315), а также NGF и VEGF (r 0,40).

Рисунок 3.

Корреляционные связи между уровнем адипокинов, миокинов, факторов роста, нейротрофинов FABP3 и инсулина в крови женщин контрольной группы (цифра около стрелки указывает величину r)

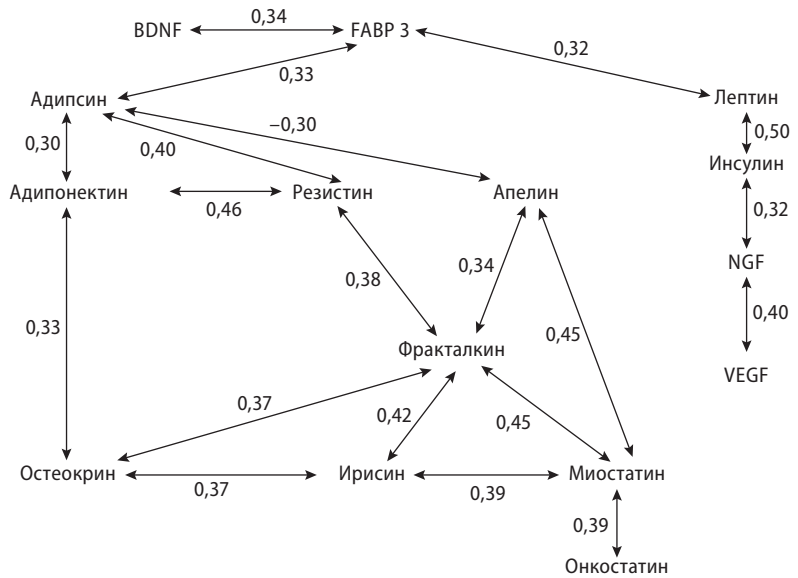


Таблица 1.

Содержание адипокинов, миокинов, факторов роста, нейротрофинов, FABP3 и инсулина в крови обследуемых

Примечание:

* – P < 0,05 к мужчинам контрольной группы;

** – P < 0,05 к мужчинам с ЯК.

Пол	мужчины			женщины		
Группа	контроль	ЯК	Р	контроль	ЯК	Р
n	19	18	к контрольной группе	91	29	к контрольной группе
VEGF пг/мл	101,9 [71; 228]	85,4 [28,5; 157]		71,5 [42,8; 121]*	45,9 [14; 91,3]	
Адипонектин мкг/мл	215 [25; 371]	47 [11; 378]		393 [114; 646]	453 [314; 985]**	
Адипсин мкг/мл	4,2 [1,9; 5,0]	2,1 [1,7; 12,0]		2,9 [1,8; 4,4]	2,3 [1,8; 5,3]	
Резистин нг/мл	60,2 [37,1; 136,1]	63,9 [18,3; 169]		48,3 [28,7; 95,7]	66,9 [29,5; 106]	
Апельин пг/мл	35,9 [25,7; 99,0]	25,2 [21,1; 106]		73,6 [25,2; 113,2]	25,2 [16,7; 48,8]	0,001
BDNF мкг/мл	6,8 [5,9; 9,0]	8,8 [7,8; 12,0]		7,4 [5,5; 9,6]	8,9 [7,3; 13,7]	0,029
FABP3 мкг/мл	1,9 [1,4; 2,0]	1,5 [1,3; 2,1]		1,6 [1,1; 2,1]	1,7 [1,2; 2,3]	
FGF21 нг/мл	13,9 [4,6; 26,5]	27,9 [5,7; 27,9]		13,9 [3,6; 31,3]	5,2 [1,8; 27,9]	
Фрактактин пг/мл	66,7 [44,5; 173,0]	62,3 [57,2; 112]		60,4 [38,7; 173,5]	62,4 [57; 160]	
Ирисин нг/мл	244 [210; 244]	62,3 [38,9; 297]		244 [98; 298]	298 [60; 1030]**	
Миостатин нг/мл	488 [438; 488]	488 [411; 488]		471 [438; 1136]	488 [398; 488]	
Онкостатин пг/мл	17,8 [12,1; 24,8]	22,9 [11,2; 41,4]		16,7 [12,4; 22,7]	16,0 [8,1; 24,7]	
Остеокрин нг/мл	56,6 [43,9; 75,3]	23,5 [21,7; 42,6]	0,0015	57,6 [39,5; 80,4]	43,6 [26,8; 72,7]**	
Инсулин нг/мл	179,0 [108; 311]	103,2 [36; 168]	0,004	278 [154; 463]	73 [29; 136]	0,0001
Лептин нг/мл	8,0 [4,9; 30,1]	3,0 [1,4; 20,3]	0,039	40,4 [16,1; 100]*	17,8 [5,6; 64]**	0,03
NGF нг/мл	0,58 [0,52; 0,96]	0,1 [0,08; 0,51]	0,002	0,7 [0,4; 2,1]	0,2 [0,1; 0,8]	0,0001

У женщин контрольной группы возникают многочисленные корреляционные связи между содержанием в крови исследованных адипокинов, миокинов и факторов роста с адипсином и фрактактином. Так, уровень адипсина у них прямо коррелирует с адипонектином (r 0,30) и резистином (r 0,40), и обратно – с апелином (r -0,30). В тоже время содержание фрактактина в крови прямо коррелирует с апелином (r 0,34), резистином (r 0,38), миостатином (r 0,45), ирисин (r 0,42) и остеокрином (r 0,37). В дополнение к тому, у женщин контрольной группы выявляются прямые корреляционные связи средней силы между остеокрином и адипонектином (r 0,33), а также миостатином и онкостатином (r 0,39).

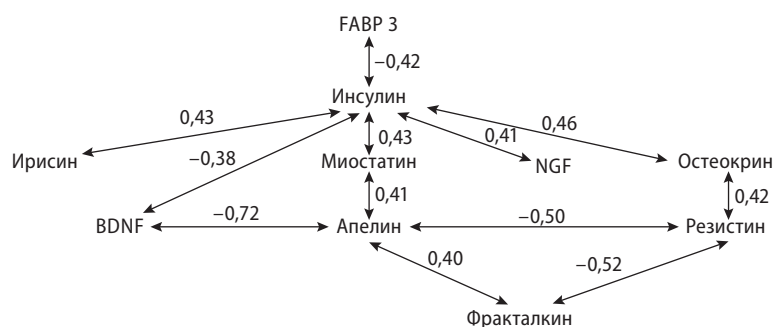
Характер корреляционных связей между исследованными адипокинами, миокинами, факторами роста и инсулином в крови у женщин с ЯК существенно отличается от таковых у женщин

контрольной группы (рис. 4). Содержание инсулина у них в крови прямо коррелирует с ирисин (r 0,43), миостатином (r 0,43), NGF (r 0,41) и остеокрином (r 0,46), и обратно – с BDNF (r -0,38). В то же время выявляется сильная корреляционная связь между BDNF и апелином (r -0,72). В свою очередь резистин прямо коррелирует с остеокрином (r 0,42) и обратно с фрактактином (r -0,52), и апелином (r -0,50).

Установленные особенности корреляционных взаимосвязей между уровнем адипокинов, миокинов, факторов роста и инсулина, предполагают появление характерных сдвигов в их содержании у больных с ЯК. И действительно, как видно из результатов исследований, представленных в таблице, у женщин с ЯК выявлялось снижение содержания в крови VEGF, апелина, инсулина, лептина и NGF на 36, 65, 74, 55 и 61% соответственно, по сравнению с таковым у обследуемых контрольной

Рисунок 4.

Корреляционные связи между уровнем адипокинов, миокинов, факторов роста, нейротрофинов FABP3 и инсулина в крови женщин с ЯК (цифра около стрелки указывает величину r)



группы. При этом содержание BDNF у них, наоборот, увеличивалось на 20% по сравнению с уровнем нормы.

Принимая во внимание результаты исследования корреляционных взаимоотношений между исследованными адипокинами, миокинами, факторами роста и инсулином в крови у женщин с ЯК, становится очевидным, что в условиях понижения уровня инсулина происходит уменьшение содержания NGF, а с другой стороны – увеличение BDNF в крови. При этом возникает выраженная тенденция к понижению содержания апелина и остеокарина, а также повышению уровня резистина в крови ($P > 0,05$).

Проведенные исследования показали, что при ЯК происходит изменение уровня адипокинов, миокинов и факторов роста в крови, имеющее определенные половые различия и предопределяющееся

характером корреляционных взаимоотношений между ними. При этом не зависимо от пола пациентов у них происходит понижение уровня инсулина, лептина и NGF в крови. В дополнение к тому у мужчин с ЯК возникало уменьшение уровня остеокарина, тогда как у женщин подобный сдвиг имеет характер всего лишь выраженной тенденции. При этом у больных женщин дополнительно происходит выраженное снижение уровня VEGF, апелина, и наоборот – повышение BDNF в крови. У мужчин с ЯК подобные изменения носили всего лишь характер тенденции. Как следствие, появления подобных половых различий в уровне исследованных показателей у женщин с ЯК уровень ирисина, остеокарина и лептина становился на 380, 85, 667% выше, чем у больных мужчин. Помимо этого, уровень адипонектина в крови женщин с ЯК десятикратно превышал таковой у больных мужчин.

Обсуждение

Установленное нами значительное понижение уровня лептина в крови у мужчин и женщин с ЯК находится в полном соответствии с данными литературы. В настоящее время существуют многочисленные публикации, авторы которых констатируют уменьшение содержания этого адипокина в крови больных с разными формами воспалительных заболеваний кишечника [12, 13, 20]. При этом важно заметить, что формирование подобного сдвига у больных не сопровождалось изменением у них величины индекса массы тела (ИМТ) [12, 21]. По мнению [12], снижение уровня лептина в крови при ЯК может быть обусловлено увеличением секреции TNF- α , которое, в свою очередь, связано с гиперпродукцией резистина. Принимая это во внимание, все же следует заметить, что проведенные нами исследования позволили выявить всего лишь слабо выраженную тенденцию к росту уровня резистина в крови у обследованных пациентов ($P > 0,05$). В этой связи можно высказать предположение о том, что в качестве важного фактора снижения уровня лептина у больных ЯК выступает установленное нами понижение уровня инсулина в крови [22].

Учитывая характер эффектов лептина на метаболизм, следует заметить, что резкое понижение его уровня при ЯК будет способствовать увеличению эффективности энергетического обеспечения тканей, повышению аппетита [23, 24], а также ограничению воспалительных процессов в тканях,

в том числе и за счет торможения секреции провоспалительных цитокинов и модуляции иммунной системы [25, 26]. В этой связи появляются основания для предположения о том, что понижение уровня лептина у больных с воспалительными заболеваниями кишечника представляет собой адаптивный сдвиг в организме, направленный на модуляцию течения воспалительного процесса в кишечнике.

В отношении изменения уровня инсулина в крови и его секреции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в литературе существует противоречивая информация [27, 28]. Установленное нами снижение его содержания у больных ЯК приобретает важную роль в изменении продукции про- и противовоспалительных адипокинов и, прежде всего лептина. Более того, инсулин модулирует состояние микрофлоры кишечника, в связи с чем оказывает выраженное влияние на состояние воспалительного процесса в кишечнике [29].

Еще одним характерным сдвигом, возникающим у мужчин и женщин с ЯК, является снижение уровня NGF в крови. Его появление вполне укладывается в существующие в настоящее время представления о возможной роли нейротрофинов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [30]. Более того, понижение содержания NGF в крови может лежать в основе особого механизма развития нарушений со стороны центральной

нервной системы при воспалительных заболеваниях кишечника [11].

Можно предположить, что в основе снижения уровня NGF в крови пациентов с ЯК лежит нарушение секреции простагландинов, а также TNF- α , контролирующей экспрессию гена данного нейротрофина в ответ на развитие воспаления в разных тканях (нервная, соединительная, жировая и др.).

Понижение содержания NGF выступает в роли важного патогенетического фактора ЯК. Это обусловлено участием данного нейротрофина в контроле ангиогенеза, иннервации органов эндокринной и иммунной системы, а также регуляции стимулированной глюкозой секреции инсулина и продукции цитокинов. Более того NGF выполняет функцию своеобразного медиатора, обеспечивающего взаимосвязь нервной и эндокринной системы, влияющего на функцию иммунных клеток через усиление освобождения иммуноактивных нейропептидов и нейромедиаторов, прямо влияющего на состояние врожденного и приобретенного иммунитета. По этой причине данный нейротрофин, в зависимости от конкретных условий, формирующихся в организме, может проявлять как про-, так и противовоспалительный эффект и, более того, оказывать влияние на развитие опухолей [31, 32].

Таким образом, у пациентов с ЯК, независимо от пола, происходит снижение уровня лептина, инсулина и NGF в крови, что оказывает регуляторный эффект на характер течения у них воспалительного процесса в кишечнике и предполагает вовлечение в процесс других органов и тканей (нервной, эндокринной и иммунной системы). При этом, на фоне подобных изменений у больных с ЯК появляются гендерные особенности в изменении содержания отдельных адипокинов, миокинов, нейротрофинов и факторов роста в крови.

У мужчин с ЯК, в отличие от женщин, выявляется более чем двукратное уменьшение уровня остеокальцина в крови (таблица). Остеокальцин относится к семейству интерлейкина-6 и активно продуцируется мышечной тканью, иммунокомпетентными и соединительнотканями клетками и др. Остеокальцин проявляет провоспалительные свойства и участвует в регуляции функции нервных клеток, роста костей, функции почек и др. [33]. Важная роль в контроле его секреции отводится инсулину. Очевидно, это выступает в качестве одного из факторов, обуславливающих понижение его уровня в крови у мужчин с ЯК.

Принимая во внимание характер известных эффектов остеокальцина, можно предположить, что понижение его уровня у мужчин с ЯК вносит определенный вклад в модуляцию течения у них воспалительного процесса в кишечнике, а также, вероятно, появление изменений со стороны костной ткани и нервной системы [1, 6, 9, 34, 35].

У женщин с ЯК, в отличие от мужчин, уменьшение содержания инсулина, лептина и NGF дополняются понижением в крови концентрации апелина и VEGF на 66% и 36%, а также повышением – BDNF на 20% соответственно, по сравнению с таковыми у женщин контрольной группы.

Согласно существующим представлениям, апелин синтезируется в жировой и мышечной ткани, а также в эндотелии сосудов, почках, нервной ткани и др. Он оказывает многочисленные регуляторные эффекты на сердечно-сосудистую систему, к числу которых относятся повышение силы сердечных сокращений, NO-зависимая релаксация кровеносных сосудов, понижение кровяного давления. Помимо этого, апелин способствует гиперплазии белых преадоцитов, ограничивает окислительный стресс, приводит к модуляции водно-солевого обмена, через регуляцию секреции вазопрессина, проявляет нейропротективное действие, обеспечивает защиту миокарда, оказывает провоспалительные эффекты [36, 37].

В контроле секреции апелина, помимо многочисленных прочих факторов, принимает участие инсулин [38]. Поэтому снижение уровня данного гормона выступает в качестве важного фактора уменьшения содержания апелина в крови у женщин с ЯК. По всей вероятности, в качестве другой причины торможения продукции и секреции апелина может быть понижение массы жировой ткани у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Эффекты апелина на состояние сосудистого тонуса при ЯК у женщин дополняются снижением уровня VEGF в крови. Данный фактор роста обеспечивает контроль ангиогенеза, состояния эндотелия сосудов и сосудистой проницаемости [39]. Вместе с тем VEGF обладает выраженным нейропротективным и нейрорегенеративным действием [40].

Причины снижения уровня VEGF в крови женщин с ЯК не ясны. В их основе может лежать снижение продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 α или других факторов роста [41] при воспалительных заболеваниях кишечника. Однако окончательное решение этого вопроса требует проведения специальных исследований.

Таким образом, понижение содержания апелина и VEGF в крови приобретает важную роль в нарушении метаболизма и функции нервной и сердечно-сосудистой системы у женщин с ЯК, тем самым способствуя развитию у них соответствующих внекишечных проявлений данного заболевания.

На фоне описанных особенностей в изменении уровня апелина и VEGF в крови у женщин с ЯК регистрируется повышение содержания BDNF. Характерно, что данный сдвиг происходит на фоне резкого снижения уровня другого нейротрофина в крови – NGF. Причины возникновения этого сдвига и его значение остаются непонятными. Можно предположить, что они связаны с изменением функционального состояния клеток (микроглии, лимфоцитов, моноцитов, миоцитов и др.), участвующих в продукции и секреции BDNF при ЯК и носят компенсаторный характер в условиях резкого снижения продукции NGF. Однако этот вопрос требует специального изучения.

Таким образом, у женщин с ЯК на фоне общих сдвигов в содержании лептина, остеокальцина и инсулина происходит снижение уровня апелина и VEGF в крови. Следствием их появления может быть

формирование предпосылок к нарушению функции центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, лежащих в основе возникновения у них внекишечных проявлений неспецифического язвенного колита.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет прийти к заключению о том, что у больных с ЯК, независимо от гендерной принадлежности, происходит снижение уровня лептина, инсулина и NGF в крови. Особое значение при этом принадлежит инсулину, т.к. именно с понижением его уровня может быть связано нарушение продукции и секреции лептина и NGF. Появление подобных изменений оказывает модулирующее влияние на течение воспалительного процесса в кишечнике и указывает на вовлечение в патогенез ЯК изменений со стороны других органов и систем (нервной и эндокринной системы, жировой ткани).

На фоне понижения уровня лептина, инсулина и NGF у больных выявляются гендерные особенности в изменении содержания миокинов, адипокинов, нейротрофинов и факторов роста в крови.

У мужчин они проявляются в понижении уровня остеокина, что предполагает вероятность развития у них внекишечных проявлений ЯК, связанных с поражением костной ткани. У женщин, в отличие от мужчин, при ЯК происходит снижение уровня апелина и VEGF в крови, что способствует появлению у них внекишечных осложнений, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы. При этом, как у мужчин, так и женщин с ЯК, формируются предпосылки для поражения центральной нервной системы, хотя причины возникновения того у больных разного пола различаются. У мужчин особое значение в этом приобретает понижение уровня остеокина, а у женщин – апелина и VEGF в крови.

Причины возникновения гендерных различий в продукции и секреции остеокина, VEGF и апелина у больных с ЯК остаются неясными. Их изучение представляет большой интерес в плане разработки новых подходов к лечению ЯК и профилактики внекишечных проявлений данного заболевания. Выяснению этих вопросов будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Выводы

1. У больных с ЯК, независимо от гендерной принадлежности, понижается уровень лептина, инсулина и NGF в крови, что отражает вовлечение в патогенез данного заболевания жировой ткани, а также нервной и эндокринной системы.
2. У мужчин, в отличие от женщин, при ЯК происходит снижение уровня остеокина в крови, что предполагает появление у них внекишечных

проявлений этого заболевания, связанных с поражением костной и нервной ткани.

3. У женщин с ЯК, в отличие от мужчин, имеет место понижение уровня апелина и VEGF в крови, что может лежать в основе формирования у них внекишечных проявлений, связанных с поражением нервной ткани и сердечно-сосудистой системы.

Литература | References

1. Segal J.P., LeBlanc J.F., Hart A.L. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*, 2021, vol. 21, no 2, pp. 135–139. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080.
2. Lugovkina A.A., Rudakova L.O., Kryukova N.A. et al. Features of diagnostics and treatment of nonspecific ulcer colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4):10–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16.
Луговкина А.А., Рудакова Л.О., Крюкова Н.А. и соавт. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):10–16. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16.
3. Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91–99. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
4. Saez A., Gomez-Bris R., Herrero-Fernandez B. et al. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7618. doi: 10.3390/ijms22147618.
5. Al-Bayati L., Nayeri Fasaee B., Merat S., Bahonar A. Longitudinal Analyses of Gut-Associated Bacterial Microbiota in Ulcerative Colitis Patients. *Arch Iran Med*. 2018;21(12):578–584.
6. Ferro J.M., Oliveira Santos M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*. 2021;424:117426. doi: 10.1016/j.jns.2021.117426.
7. Caio G., Lungaro L., Caputo F. et al. Recurrent myocarditis in a patient with active ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021;8(1): e000587. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000587.
8. Massironi S., Mulinacci G., Gallo C. et al. The oft-overlooked cardiovascular complications of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(4):375–391. doi: 10.1080/1744666X.2023.2174971.
9. Pagani K., Lukac D., Bhukhan A., McGee J.S. Cutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Basic Overview. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):481–497. doi: 10.1007/s40257-022-00689-w.
10. Vavricka S.R., Greuter T., Zeitz J. Extraintestinal manifestations in chronic inflammatory bowel diseases. *Ther Umsch*. 2019;75(5):281–285. doi: 10.1024/0040-5930/a001004.
11. Hall C.V., Radford-Smith G., Savage E. et al. Brain signatures of chronic gut inflammation. *Front Psychiatry*. 2023;14:1250268. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1250268.
12. Waluga M., Hartleb M., Boryczka G. et al. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6912–6917. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6912.
13. Kreuter R., Wankell M., Ahlenstiel G., Hebbard L. The role of obesity in inflammatory bowel disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(1):63–72. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.10.020.

14. Kwon J., Lee C., Heo S. et al. DSS-induced colitis is associated with adipose tissue dysfunction and disrupted hepatic lipid metabolism leading to hepatosteatosis and dyslipidemia in mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):5283. doi: 10.1038/s41598-021-84761-1.
15. Ezirike L.J., He Z., Chikwava K. et al. Oncostatin-M Does Not Predict Treatment Response in Inflammatory Bowel Disease in a Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(3):352–357. doi: 10.1097/MPG.00000000000003201.
16. Cao Y., Dai Y., Zhang L. et al. Combined Use of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Oncostatin M and Calprotectin. *J Inflamm Res.* 2021;(14):6409–6419. doi: 10.2147/JIR.S342846.
17. Meir M., Burkard N., Ungewiß H. et al. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2019;129(7):2824–2840. doi: 10.1172/JCI120261.
18. Wysocka M.B., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol.* 2018;(9):557. doi: 10.3389/fphys.2018.00557.
19. Luo H., Gu X., Tong G., Han L. Research progress of apelin in acute ischemic brain injury. *Am J Transl Res.* 2022;14(10):7260–7267.
20. Chouliaras G., Panayotou I., Margoni D. et al. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pediatr Res.* 2013;74(4):40–46. doi: 10.1038/pr.2013.114.
21. Yadav D.P., Kedia S., Madhusudhan K.S. et al. Body Composition in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Correlation with Disease Severity and Duration. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;(2017):1215035. doi: 10.1155/2017/1215035.
22. Belik E.V., Gruzdeva O.V., Palicheva E.I. Insulin and leptin: disputable and unsolved questions of their interaction. *Atheroscler.* 2019;15(1):49–57. (In Russ.) doi: 10.15372/ATER20190107.
Белик Е.В., Груздева О.В., Паличева Е.И. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия. *Атеросклероз.* 2019;15(1):49–57. doi: 10.15372/ATER20190107.
23. Pereira S., Cline D.L., Glavas M.M. et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr. Rev.* 2021; 42(1):1–28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027.
24. Martelli D., Brooks V.L. Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2684. doi: 10.3390/ijms24032684.
25. Paz-Filho G., Mastronardi C., Franco C.B. et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(9):597–607. doi: 10.1590/s0004-27302012000900001.
26. Kiernan K., MacIver N.J. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Front Immunol.* 2021;(11):622468. doi: 10.3389/fimmu.2020.622468.
27. Mohamadinarab M., Ahmadi R., Gholamrezayi A. et al. Serum levels of C1q/TNF-related protein-3 in inflammatory bowel disease patients and its inverse association with inflammatory cytokines and insulin resistance. *IUBMB Life.* 2020;72(8):1698–1704. doi: 10.1002/iub.2293.
28. Bendet N., Scapa E., Cohen O. et al. Enhanced glucose-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in Crohn patients with terminal ileum disease is unrelated to disease activity or ileal resection. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(7):650–656. doi: 10.1080/00365520410004839.
29. He S., Li J., Yao Z. et al. Insulin alleviates murine colitis through microbiome alterations and bile acid metabolism. *J Transl Med.* 2023;21(1):498. doi: 10.1186/s12967-023-04214-3.
30. Chen H., Han T., Gao L., Zhang D. The Involvement of Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor in Inflammatory Bowel Disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2022;42(1):1–7. doi: 10.1089/jir.2021.0116.
31. Skaper S.D. Nerve growth factor: a neuroimmune cross-talk mediator for all seasons. *Immunology.* 2017;151(1):1–15. doi: 10.1111/imm.12717.
32. Kawasaki H., Goda M., Fukuhara S. et al. Nerve growth factor (NGF) has an anti-tumor effects through perivascular innervation of neovessels in HT1080 fibrosarcoma and HepG2 hepatitis tumor in nude mice. *J Pharmacol Sci.* 2019;140(1):1–7. doi: 10.1016/j.jphs.2019.02.011.
33. Zhang X., Hu C., Yuan X.P. et al. Osteocrin, a novel myokine, prevents diabetic cardiomyopathy via restoring proteasomal activity. *Cell Death Dis.* 2021;(12): 624. doi: 10.1038/s41419-021-03922-2.
34. Ferro J.M., Oliveira S.N., Correia L. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Handb Clin Neurol.* 2014;(120):595–605. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00040-1.
35. van Bodegraven A.A., Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020;31(4):637–646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
36. Luo H., Gu X., Tong G., Han L. Research progress of apelin in acute ischemic brain injury. *Am J Transl Res.* 2022;14(10):7260–7267.
37. Girault-Sotias P.E., Gerbier R., Flahault A. et al. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12): 735515. doi: 10.3389/fendo.2021.735515.
38. Bęłtowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit.* 2006;12(6): RA112–9. PMID: 16733497.
39. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–467. PMID: 30173249.
40. Hecking I., Stegemann L.N., Theis V. et al. Neuroprotective Effects of VEGF in the Enteric Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6756. doi: 10.3390/ijms23126756.
41. Salven P., Hattori K., Heissig B., Rafii S. Interleukin-1 α promotes angiogenesis in vivo via VEGFR-2 pathway by inducing inflammatory cell VEGF synthesis and secretion. *FASEB J.* 2002;16(11):1471–1473. doi: 10.1096/fj.02-0134fe.