

Received: 10 July 2024 / Accepted: 1 February 2025 / Published online: 28 February 2025

DOI 10.34689/SH.2025.27.1.007

УДК 616.34-002.44-08



This work is licensed under a  
Creative Commons Attribution 4.0  
International License

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

**Гулбаршын К. Калимолдина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

**Жанна Е. Муздубаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Айнур С. Ботабаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0009-0008-9228-7788>

**Айнаш С. Оразалина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Зауреш К. Жумадилова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Распространённость и тяжесть язвенного колита определяют его актуальность в современном мире. Судя по современным данным, заболевание имеет сложный патогенез, в состав которого входит реакция многих функциональных систем организма. К числу последних может относиться и сосудистый эндотелий, взаимосвязь состояния которого с наличием и течением НЯК, а также роль в процессе лечения малоизучены.

**Цель.** Определить особенности функции сосудистого эндотелия в соотношении с клиническим течением неспецифического язвенного колита в динамике лечения.

**Материалы и методы:** Обследованы 68 пациентов с НЯК, распределённые по активности процесса и проводимому лечению, и 80 клинически здоровых лиц контрольной группы. Изучен ряд параметров состояния сосудистого эндотелия: число циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭ), содержание метаболитов NO и эндотелина-1 в крови, степень эндотелий зависимой вазодилатации. Определены частота и сроки развития рецидивов при проспективном наблюдении продолжительностью 1 год.

**Результаты.** Выявлены значимые различия показателей функции эндотелия между основной и контрольной группами (превышение активности эндотелина-1 на 119,5%;  $p < 0,01$ ; содержания ЦЭ – на 88,4%,  $p < 0,001$ ). При сравнении между подгруппами больных, выделенными по активности процесса, определены значимые различия между всеми подгруппами по содержанию ЦЭ, но не по остальным параметрам, связанным с эндотелиальной функцией. Однако отмечались особенности в отношении контрольной группы, различий с которой при минимальной степени активности практически не определялось. В процессе лечения также были определены различия между клиническими группами лишь по содержанию ЦЭ – на 18,8% ( $p = 0,043$ ). У пациентов с умеренной активностью процесса частота ремиссии была существенно выше при воздействии на эндотелий, а сроки ее развития сокращались. Различия в пользу группы 1 по первому параметру составили 50,8% ( $t = 0,032$ ,  $p < 0,05$ ), а по второму – 46,3% ( $p = 0,013$ ).

#### Выводы:

1. Течение НЯК сопровождается наличием эндотелиальной дисфункции, определяемого нарушением баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, снижением вазодилатации, а также повреждением эндотелиального слоя сосудистой стенки.

2. Имеется связь активности процесса и уровня нарушений эндотелиальной функции с увеличением таковых при более высоких степенях активности, что является свидетельством патогенетической роли дисфункции эндотелия при НЯК.

3. Посредством медикаментозного лечения возможно уменьшение степени эндотелиальной дисфункции, сохраняющееся в течение длительного времени.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит; эндотелиальная дисфункция; вазодилатация; вазоконстрикция.

#### Для цитирования:

Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Ботабаева А.С., Оразалина А.С., Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К. Эндотелиальная дисфункция при неспецифическом язвенном колите и возможности её коррекции при лечении // Наука и Здравоохранение. 2025. Vol.27 (1), С. 56-65. doi 10.34689/SH.2025.27.1.007

## Summary

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ULCERATIVE COLITIS AND  
POSSIBILITIES FOR ITS CORRECTION DURING TREATMENT****Gulbarshyn K. Kalimoldina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2750-0617>**Zhanna E. Muzdubaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Ainur S. Botabaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0008-9228-7788>**Ainash S. Orazalina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>**Alida Sh. Kaskabayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Zauresh K. Zhumadilova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154><sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

## Abstract

**Introduction.** The prevalence and severity of ulcerative colitis (UC) make it a relevant issue in the modern world. According to current data, the disease has a complex pathogenesis involving reactions from various functional systems of the body. One such system is the vascular endothelium, whose condition and relationship with UC progression and treatment outcomes remain poorly studied.

**Aim:** To determine the characteristics of vascular endothelial function in relation to the clinical course of ulcerative colitis during treatment.

**Materials and methods:** A total of 68 patients with UC, categorized based on disease activity and treatment regimen, and 80 clinically healthy individuals in the control group were examined. Several endothelial function parameters were analyzed: the number of circulating endothelial cells (CECs), levels of nitric oxide (NO) metabolites and endothelin-1 in the blood, and the degree of endothelium-dependent vasodilation. The frequency and timing of relapses were assessed over a one-year prospective observation period.

**Results:** Significant differences in endothelial function indicators were observed between the main and control groups (endothelin-1 activity increased by 119.5%,  $p < 0.01$ ; CEC levels increased by 88.4%,  $p < 0.001$ ). Among subgroups of patients categorized by disease activity, significant differences in CEC levels were identified, but no notable variations in other endothelial function parameters were observed. In comparison with the control group, minimal disease activity did not show significant deviations. During treatment, differences between clinical groups were found only in CEC levels, which decreased by 18.8% ( $p = 0.043$ ). In patients with moderate disease activity, remission rates were significantly higher when endothelial function was targeted, and remission was achieved faster. Differences in favor of Group 1 were 50.8% ( $t = 0.032$ ,  $p < 0.05$ ) for remission rate and 46.3% ( $p = 0.013$ ) for remission duration.

**Conclusions:**

1. The progression of UC is associated with endothelial dysfunction, characterized by an imbalance between vasodilatory and vasoconstrictive factors, reduced vasodilation, and damage to the endothelial layer of the vascular wall.

2. There is a correlation between disease activity and the severity of endothelial dysfunction, with greater dysfunction observed at higher activity levels, suggesting a pathogenic role of endothelial dysfunction in UC.

3. Pharmacological treatment can reduce the degree of endothelial dysfunction, with effects persisting over an extended period.

**Keywords:** nonspecific ulcerative colitis; endothelial dysfunction; vasodilation; vasoconstriction.

**For citation:**

Kalimoldina G.K., Muzdubaeva Zh.E., Botabaeva A.S., Orazalina A.S., Kaskabayeva A.Sh., Zhumadilova Z.K. Endothelial dysfunction in ulcerative colitis and possibilities for its correction during treatment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2025. Vol.27 (1), pp. 56-65. doi 10.34689/SH.2025.27.1.007

## Түйіндеме

**БЕЙСПЕЦИФИКАЛЫҚ ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТ КЕЗІНДЕГІ  
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСЫ ЖӘНЕ  
ОНЫ ЕМДЕУДІҢ ТҮЗЕТУ МҮМКІНДІКТЕРІ****Гулбаршын К. Калимолдина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2750-0617>**Жанна Е. Муздубаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Айнур С. Ботабаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0008-9228-7788>**Айнаш С. Оразалина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Зауреш К. Жумадилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154><sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Ойық жаралы колиттің таралуы мен ауырлығы оны қазіргі уақыттағы өзекті мәселе болып тұр. Қазіргі мәліметтерге сүйенсек, бұл аурудың патогенезі күрделі, ол ағзаның көптеген функционалдық жүйелерінің реакцияларын қамтиды. Олардың бірі – тамыр эндотелийі, оның жай-күйі мен БЖК (бейспецификалық ойық жаралы колит) ағымы арасындағы байланыс, сондай-ақ емдеу үдерісіндегі рөлі әлі де толық зерттелмеген.

**Зерттеудің мақсаты:** Бейспецификалық ойық жаралы колиттің клиникалық ағымымен тамыр эндотелийінің қызметінің ерекшеліктерін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Бейспецификалық ойық жаралы колитпен ауыратын 68 - пациент зерттелді, олар аурудың белсенділік деңгейі мен қолданылған емдеу әдістеріне қарай топтарға бөлінді. Сондай-ақ, клиникалық тұрғыдан сау 80 - адам бақылау тобына енгізілді. Эндотелий жағдайының бірнеше параметрі зерттелді: қан айналымының құрамындағы эндотелиоциттер (АЭ) саны, азот тотығы (NO) метаболиттері мен эндотелин-1 деңгейі, эндотелийге тәуелді вазодилатация деңгейі. сонымен қатар, 1 жылға созылған проспективті бақылау барысында рецидивтердің жиілігі мен даму мерзімдері анықталды.

**Нәтижелер:** Негізгі және бақылау топтарындағы эндотелидің қызметінің көрсеткіштері арасында айтарлықтай айырмашылық байқалды (эндотелин-1 белсенділігінің 119,5%-ға артуы,  $p < 0,01$ ; айналымдағы эндотелиоциттердің 88,4%-ға көбеюі,  $p < 0,001$ ). Ауру белсенділігі бойынша бөлінген науқас топтарының ішінде АЭ деңгейінде елеулі айырмашылықтар анықталды, бірақ эндотелинің қызметіне байланысты басқа параметрлер бойынша айтарлықтай ерекшеліктер байқалмады. Минималды белсенділік деңгейінде бақылау тобымен айырмашылықтар іс жүзінде анықталмады. Емдеу барысында клиникалық топтар арасында тек АЭ деңгейі бойынша айырмашылықтар болды – 18,8%-ға төмендеу ( $p = 0,043$ ). Орташа белсенділік деңгейі бар науқастарда эндотелиге әсер ету ремиссия жиілігінің жоғарылауына және оның тезірек дамуына ықпал етті. 1-топтың пайдасына айырмашылықтар ремиссия жиілігі бойынша 50,8% ( $t = 0,032$ ,  $p < 0,05$ ), ал ремиссия басталу уақыты бойынша 46,3% ( $p = 0,013$ ) болды.

**Қорытындылар:**

1. Бейспецификалық жаралы колит ағымы эндотелидің дисфункциясымен қатар жүреді, бұл вазодилатация мен вазоконстрикция арасындағы теңгерімнің бұзылуы, вазодилатация деңгейінің төмендеуі және қан тамырлары эндотелий қабатының зақымдануымен сипатталады.

2. Ауру белсенділігі мен эндотелидің функциясының бұзылу деңгейі арасында байланыс бар, яғни ауру неғұрлым ауыр болса, эндотелидің дисфункциясы соғұрлым жоғары болады. Бұл эндотелий дисфункциясының бейспецификалық жарыл колиттің патогенезіндегі рөлін көрсетеді.

3. Медикаментозды емдеу эндотелий дисфункциясының деңгейін төмендетуге мүмкіндік береді және оның әсері ұзақ уақыт сақталады.

**Түйінді сөздер:** спецификалық емес ойық жаралы колит, эндотелидің дисфункциясы, қан тамырларының кеңеюі, қан тамырларының тарылуы.

**Дәйексөз үшін:** Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Ботабаева А.С., Оразалина А.С., Каскабаева А.Ш., Жумадилова З.К. Неспецификалық ойық жаралы колит кезіндегі эндотелий дисфункциясы және оны емдеу кезінде түзету мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2025. Vol.27 (1), Б. 56-65. doi 10.34689/SH.2025.27.1.007

**Актуальность**

Неспецифический язвенный колит – тяжёлое хроническое заболевание, имеющее значительную распространённость в мире [11,22]. В различных странах показатель morbidity составляет от 100 до 750 на 100000 населения в развитых и до 1230 на 1000000 населения в развивающихся странах [12,31].

Несмотря на развитие способов лечения, включающих, главным образом, медикаментозную терапию, полное выздоровление при этом заболевании практически недостижимо, а частота и продолжительность ремиссий определяется в первую очередь тяжестью процесса [8,30]. В результате данная патология даёт большое негативное влияние на показатели здоровья населения и наносит существенный экономический ущерб [26].

Основным подходом к лечению при НЯК является патогенетическая терапия, направленная на ограничение общих и местных механизмов воспаления [32]. Одним из возможных направлений при этом оказывается учёт наличия и коррекция эндотелиальной дисфункции [15,28].

**Цель исследования:** Определить особенности функции сосудистого эндотелия в соотношении с клиническим течением неспецифического язвенного колита в динамике лечения.

**Материалы и методы**

Проспективное одноцентровое клиническое исследование, проведенное в период с 2021-2024 г. в Университетском госпитале НАО «Медицинский университет Семей». Тема исследования была одобрена Этической комиссией НАО «Медицинский университет Семей», протокол №7 от 31.03.2022 г.

Число обследованных больных – 68 человек. Контрольную группу здоровых лиц составили – 80 человек.

Первый этап – осуществление комплексного обследования больных с определением эндотелиальной функции после первичного включения в исследование, выявление клинико-лабораторных и клинико-инструментальных ассоциаций.

Второй этап – экспериментальное лечение больных с попыткой воздействия на показатели эндотелиальной функции. Срок проспективного наблюдения – 1 год.

*Критерии включения пациентов:*  
 - возраст старше 18 лет и моложе 71 года;  
 - верифицированный диагноз язвенного колита;  
 - наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, проведение дополнительных методов лечения и использование данных в научной работе.

*Критерии исключения:*

- молниеносная форма течения колита;

- наличие сопутствующей тяжелой соматической, онкологической, инфекционной патологии, не позволяющей провести обследование в полном объеме или модифицирующей исследуемые патогенетические механизмы;

- беременность и ранний послеродовой период;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе до окончания анализа материалов.

*Общая и клиническая характеристика больных (таблица 1).*

Таблица 1.

**Характеристика обследованных больных НЯК и распределение их по группам в отношении проводимого лечения** / (Table 1. Characteristics of the studied patients with Ulcerative Colitis and their distribution by group in relation to the treatment administered)

Показатель	Группа 1, n=35		Группа 2, n=33		
	число обследованных	%	число обследованных	%	
1	2	3	4	5	
Средний возраст, лет	46,5±5,3		47,1±5,0		
Пол:	Мужской	16	45,7	16	48,5
	Женский	19	54,3	17	51,5
Распределение по локализации процесса	Дистальный колит	15	42,9	12	36,4
	Левосторонний колит	16	45,7	15	45,5
	Тотальный колит	4	11,4	6	18,2
Распределение в зависимости от степени активности НЯК	Минимальная (1 ст.)	3	8,6	2	6,1
	Умеренная (2 ст.)	23	65,7	22	66,7
	Резко выраженная (3 ст.)	9	25,7	9	27,3
Распределение в зависимости от течения НЯК	Острое	4	11,4	6	18,2
	Хроническое непрерывное	20	57,1	17	51,5
	Хроническое рецидивирующее	11	31,4	10	30,3
Распределение в зависимости от степени тяжести НЯК	1 ст.	7	20,0	6	18,2
	2 ст.	21	60,0	20	60,6
	3 ст.	7	20,0	7	21,2

Среди обследованных пациентов было практически равное число мужчин и женщин. Отмечалось умеренное преобладание дистальной локализации колита и относительная редкость тотального колита. В 2/3 случаев была определена умеренная степень активности колита и только у 5 пациентов – минимальная. По течению заболевания преобладали хроническое непрерывное и хроническое рецидивирующее. В 60% случаев была определена 2 степень тяжести заболевания, по 20% первая и третья степени.

*Общая характеристика контрольной группы.*

В качестве контрольной группы обследованы 80 человек в возрасте от 20 до 70 лет, средний возраст – 45,8±5,7 года, 40 мужчин и 40 женщин, клинически здоровых, т.е., не имеющих на момент обследования хронических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, острых заболеваний, которым никогда в жизни не устанавливался диагноз язвенного колита и других хронических заболеваний толстой кишки вне зависимости от стадии.

Первичное обследование пациентов осуществлялось при включении их в исследование, в условиях стационара (1-2 сутки пребывания), повторное – через 1 месяц после первичного. Срок проспективного

наблюдения за клиническим течением заболевания составил 1 год.

*Методы исследования:* Общеклинические, лабораторные, инструментальные.

В работе использованы данные полного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов в соответствии с Протоколом диагностики и лечения.

*Методы исследования состояния эндотелия.*

Содержание эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностикума Human EDN1 ELISA Kit, Fine Biotex, EH0648.

Метаболиты NO в крови определяли по методике Карпюк В.Б. и соавт. [2]

Выявление изменения поперечного размера просвета a.brachialis при использовании пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция) производилось линейным способом, предложенным D. Celermajer и соавт. в модификации Затейщикова Д.А. [1].

Для количественного обнаружения находящихся в крови циркулирующих (слущенных) эндотелиальных клеток (ЦЭ) использована методика, основанная на подсчёте эндотелиальных клеток вместе с красными кровяными пластинками с последующей АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов и выделением пула ЦЭ [18].

*Статистические методы.*

При анализе использованы параметрические и непараметрические методы. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента, при несовпадении с условиями применимости – по критерию Манна-Уитни и в динамике – по критерию Вилкоксона. Сравнение относительных значений проводилось с

использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Граничным уровнем для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p < 0,05$  [17].

**Результаты исследования****1 этап.**

Данные о состоянии исследованных показателей функции сосудистого эндотелия при сравнении основной и контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика показателей сосудистого эндотелия у пациентов общей группы и клинически здоровых лиц / (Table 2. Comparative characteristics of vascular endothelial parameters in patients of the overall group and clinically healthy individuals).**

Показатель	Контроль, n=80	Больные НЯК, n=68	P
Мет.НО, %	76,2±4,7	103,9±7,7	0,019
Эндотелин-1, нг/мл	0,78±0,09	1,71±0,13	0,004
ЭЗВД, %	18,9±1,1	14,0±1,2	0,022
ЦЭ на 1000 тр.	1,7±0,1	3,2±0,3	0,001

Реакция со стороны сосудистого эндотелия на патологический процесс при НЯК была выраженной. Все исследованные показатели имели значимые различия с контролем. Содержание метаболитов NO у пациентов превышало контрольное на 36,4% ( $p < 0,05$ ), а активность эндотелина-1 – на 119,5% ( $p < 0,01$ ).

Средний показатель ЭЗВД был ниже у пациентов на 25,9% ( $p < 0,05$ ). Напротив, содержание циркулирующих эндотелиоцитов было резко превышено (на 88,4%,  $p < 0,001$ ).

Далее было проведено распределение полученных результатов в зависимости от степени активности НЯК (таблица 3).

Таблица 3.

**Показатели эндотелиальной функции у пациентов с различной степенью активности НЯК /**

*(Table 3. Endothelial function parameters in patients with varying degrees of ulcerative colitis activity).*

Показатель	Группа обследованных			
	Контроль, n=80	НЯК 1 ст. активности, n=36	НЯК 2 ст. активности, n=21	НЯК 3 ст. активности, n=11
Мет.НО, %	76,2±4,7	93,5±6,9	104,7±8,5	131,8±12,7*
Эндотелин-1, нг/мл	0,78±0,09	1,33±0,12	1,69±0,15*	2,13±0,25*
ЭЗВД, %	18,9±1,1	15,5±1,1	14,3±1,2	9,1±1,0*#
ЦЭ на 1000 тр.	1,7±0,1	2,8±0,2*	3,1±0,2*	5,0±0,4*#
<i>Примечание:</i> * - различия с показателем контрольной группы имеют значимость, $p < 0,05$ # - различия с показателем группы НЯК 1 ст. активности имеют значимость, $p < 0,05$				

По ряду исследованных параметров имелась существенная зависимость состояния эндотелиальной функции от степени активности НЯК. Сравнение осуществлялось как с контролем, так и между подгруппами пациентов, выделенными по данному признаку.

Значимое превышение содержания метаболитов NO в крови над контрольной группой было определено только при 3 ст. активности НЯК. Различия составили  $RR=1,73$ ,  $p=0,043$ . В то же время между подгруппами пациентов с разной степенью активности процесса не было значимых различий.

По активности эндотелина-1 значимое превышение над контрольной группой было определено в подгруппах пациентов со 2 ст. активности ( $RR=2,17$ ,  $p=0,025$ ) и с 3 ст. активности ( $RR=2,73$ ,  $p=0,011$ ), но не при 1 ст. активности. Также не было значимых различий между подгруппами.

Анализ различий по показателю ЭЗВД определил наличие значимых различий в двух случаях – между пациентами с 3 ст. активности НЯК и контрольной группой ( $RR=2,07$ ,  $p=0,028$ ) и 1 и 3 ст. активности ( $RR=1,70$ ,  $p=0,044$ ).

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови значимо превосходило контрольный показатель во всех подгруппах обследованных. При 1 ст. активности различия были наименьшими ( $RR=1,65$ ,  $p=0,047$ ); при 2 ст. активности – более выраженными ( $RR=1,82$ ,  $p=0,033$ ) и при 3 ст. активности – максимальными ( $RR=2,95$ ,  $p=0,009$ ). Также было определено превышение показателя при 3 ст. активности над 1 ст. активности ( $RR=1,79$ ,  $p=0,040$ ) и над 2 ст. активности ( $RR=1,62$ ,  $p=0,048$ ).

Таким образом, по всем исследованным параметрам значимые различия с контролем удалось установить только в подгруппе с 3 ст. активности НЯК, при этом показатели ЭЗВД и содержания в крови ЦЭ имели также превышение в этой подгруппе над лицами с меньшей степенью активности процесса.

**2 этап.**

На втором этапе было осуществлено сравнение результатов воздействия стандартного лечения (группа 1) и разработанного подхода с дополнительной коррекцией функции сосудистого эндотелия (группа 2) на показатели эндотелиальной функции

При анализе показателей состояния сосудистого эндотелия значимыми показателями были приняты содержание метаболитов монооксида азота в крови, активность эндотелина-1, эндотелий-зависимая вазодилатация и число циркулирующих эндотелиоцитов в крови.

Следует отметить, что первый из представленных параметров можно связать не только с функцией эндотелия, но и кишечного эпителия, который при НЯК заведомо имеет нарушения функции. Однако, в соответствии с исследованиями [3], наиболее мощным источником NO в ЖКТ является тонкая кишка. Продукция NO эпителием толстой кишки никак не может быть сравнима с эндотелиальной [5].

При анализе полученных данных было выявлено, что содержание метаболитов NO в крови у пациентов обеих групп было значимо повышено (на 34,5% в группе 1 и на 36,2% - в группе 2). При этом достигнутое снижение в группе 1 не дало нормализации показателя (превышение на 30,6%,  $p=0,043$ ), а в группе 2 – обеспечило таковую. Различия с группой 1 при этом не были значимыми.

Содержание эндотелина-1 повышается при многих патологических состояниях (воспалительные заболевания, онкологическая патология, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез которых связан с атеросклерозом сосудов). В нашей работе мы определили наличие значимого повышения данного показателя при первичном обследовании пациентов (на 98,7% в группе 1 и на 103,8% - в группе 2,  $p=0,018$  и  $p=0,014$  соответственно). При контрольном обследовании через 1 мес. различия с контролем для группы 1 составили 75,6% ( $p=0,037$ ) и для группы 2 – 16,7% ( $p>0,05$ ). Между группами различия в этот срок были значимыми (33,6%,  $p=0,040$ ).

Показатель эндотелийзависимой вазодилатации является одним из ключевых в отношении комплексной характеристики функционального состояния эндотелия. Несмотря на сомнения некоторых исследователей в его точности и воспроизводимости [6], современное оборудование для ультразвуковой диагностики позволяет получить адекватные данные, могущие являться основой для доказательных исследований [4].

Таблица 4.

Показатели сосудистого эндотелия у больных НЯК в начале и динамике лечения / (Table 4. Vascular endothelial parameters in patients with ulcerative colitis at baseline and during treatment).

Показатель	Контрольная группа, n=80	Группа 1, n=35	Группа 2, n=33	Группа 1	Группа 2
Мет.NO, %	76,2±4,7	102,5±7,3*	103,8±7,5*	99,5±7,7*	85,1±6,5
Эндотелин-1, нг/мл	0,78±0,09	1,55±0,11*	1,59±0,12*	1,37±0,10*	0,91± 0,10@#
ЭЗВД, %	18,9±1,1	14,2±0,9*	14,0±0,8*	13,5±0,9*	15,9±1,1
ЦЭ на 1000 тр.	1,7±0,1	3,3±0,2**	3,2±0,2**	3,2±0,2**	2,6±0,1*#@#
Примечания: * - различия с контрольной группой статистически значимы, $p<0,05$ , ** - $p<0,01$ ; @ - различия между показателями до и после лечения значимы, $p<0,05$ ; # - различия между показателями в группах после лечения значимы, $p<0,05$					

В нашей работе было определено снижение показателя, значимое в группах 1 и 2 до лечения и в группе 1 – при повторном обследовании, соответствующие различия с контролем составили 24,9% ( $p=0,027$ ), 25,8% ( $p=0,021$ ) и 28,6% ( $p=0,019$ ). В группе 2 было определено повышение показателя, не имеющее статистической значимости ни в отношении контрольной группы, ни группы 1.

Признаком повреждения сосудистого эндотелия служит повышение содержания в крови циркулирующих эндотелиоцитов. Нами были выявлены значимые различия с контрольной группой в обеих группах исследования в оба срока наблюдения. При исходном обследовании степень превышения достигала 94,1% и 88,2% ( $p=0,008$ ,  $p=0,009$ ). Через 1 мес. соответствующие различия составили 88,1% ( $p=0,008$ ) и 52,9% ( $p=0,016$ ), а между группами – 18,8% ( $p=0,043$ ).

Таким образом, анализ показателей состояния сосудистого эндотелия во всех случаях продемонстрировал наличие значимых отклонений от контроля в стороны снижения вазодилатирующей и повышения вазоконстрикторной функции, что характерно для многих форм патологии [29]. При применении разработанного подхода к лечению наблюдалось снижение степени нарушений, не достигающее до полной нормализации, но по части показателей достигающее степени значимости в отношении группы 1.

Кроме того, была проанализирована частота и сроки наступления клинической ремиссии при аналогичном распределении обследованных (рисунки 1 и 2).

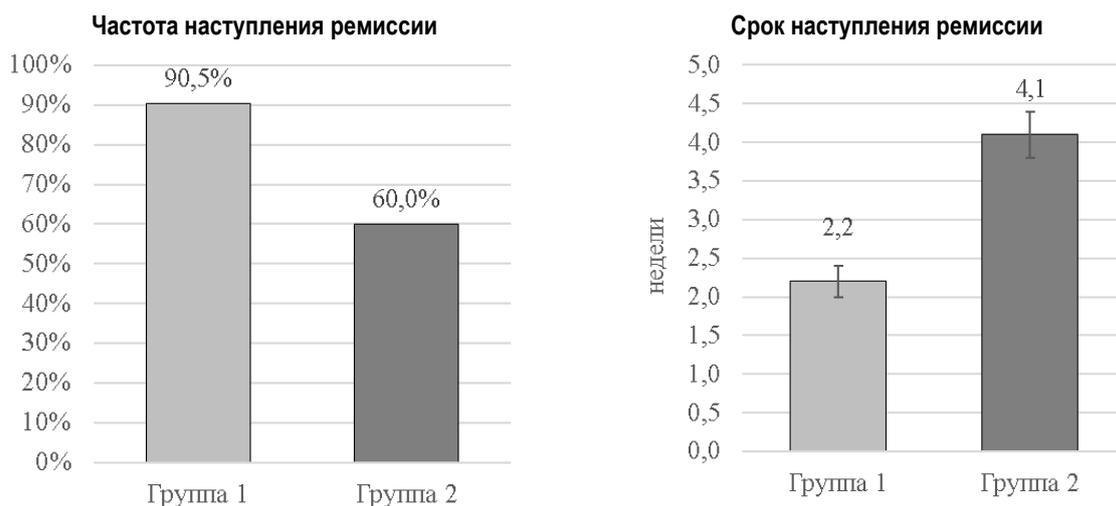
У пациентов с 1 ст. активности полная ремиссия была достигнута на 1-2 неделях лечения, главным образом, в условиях стационара. Поэтому графического отображения полученных данных мы не приводим.

У пациентов со 2 ст. активности заболевания частота ремиссии была существенно выше в основной группе, а сроки ее развития сокращались.

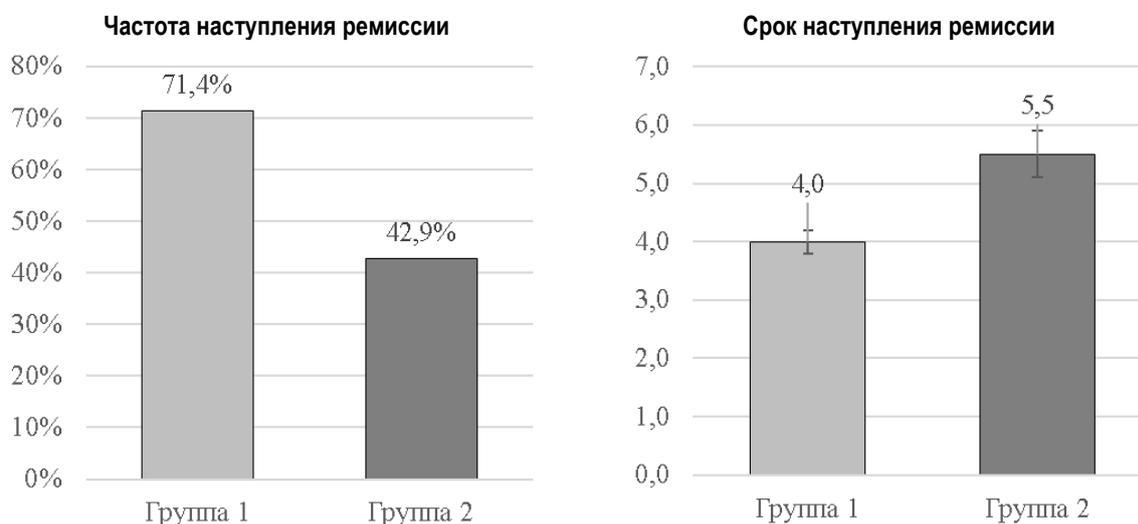
По первому из указанных параметров различия в пользу группы 1 составили 50,8% ( $t=0,032$ ,  $p<0,05$ ). По второму параметру различия составили 46,3% ( $p=0,013$ ).

Таким образом, применение разработанного способа у пациентов данной категории способствует повышению частоты клинической ремиссии на 1/3 и сокращение сроков её достижения наполовину.

Число пациентов с 3 ст. активности в подгруппах было небольшим ( $n=7$ ). Соответственно, даже при наличии различий последние не имели статистической значимости. Превышение частоты достижения ремиссии в пределах срока наблюдения в группе 1 составило 66,7% ( $t=0,347$ ,  $p>0,05$ ). Срок наступления ремиссии в группе 1 также был меньшим, различия составили 27,3% ( $p=0,104$ ).



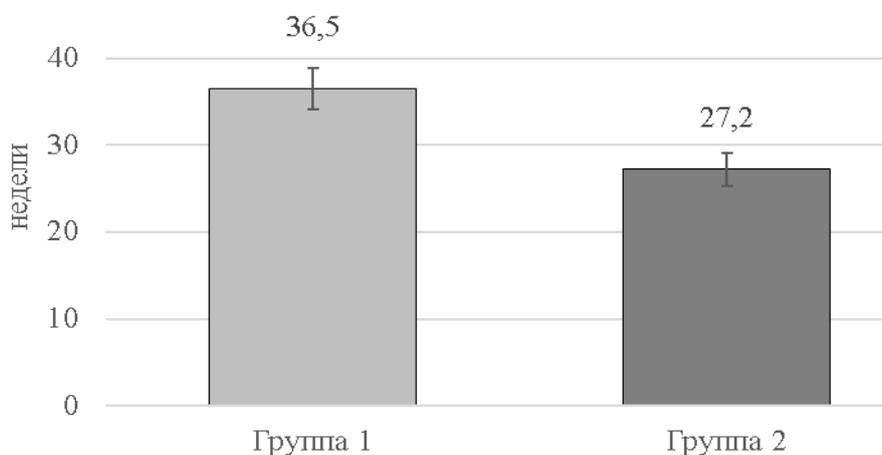
**Рисунок 1. Частота (в срок до 3 мес.) и время наступления клинической ремиссии у больных НЯК 2 степени активности.**  
(Figure 1. Frequency (within 3 months) and time to clinical remission in patients with ulcerative colitis of activity grade 2).



**Рисунок 2. Частота (в срок до 3 мес.) и время наступления клинической ремиссии у больных НЯК 3 степени тяжести.**  
(Figure 2. Frequency (within 3 months) and time to clinical remission in patients with severe ulcerative colitis.)

Учитывая относительно небольшое число обследованных, достигших клинической ремиссии, во всех подгруппах, для анализа её продолжительности

мы не распределяли данные в зависимости от степени активности процесса. Полученные результаты анализа представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3. Средняя продолжительность клинической ремиссии у больных НЯК в зависимости от лечения.**  
(Figure 3. Average duration of clinical remission in patients with UC depending on treatment).

### Обсуждение результатов

Эндотелиальная дисфункция при воспалительных заболеваниях является одним из типичных процессов и тесно связана с другими патогенетическими механизмами [10]. Так, прослежено взаимное влияние нарушений эндотелиальной функции и состояния иммунной системы на уровне регуляторных [25] и клеточных эффекторных факторов [16]. Еще более известны ассоциации эндотелиальной дисфункции с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышением риска активации коагуляционного каскада [21,27,33], что определяет снижение микроциркуляции в зоне воспаления и вероятность макроциркуляторных нарушений [9].

В нашем исследовании было определено в первую очередь – наличие эндотелиальной дисфункции как в целом по группе обследованных пациентов с неспецифическим язвенным колитом, так и у подавляющего большинства таковых. При этом все определяемые факторы (повреждение эндотелия, гиперактивация проагрегантных свойств, нарушение регуляции тонуса сосудов) оказались выявлены. Во-вторых, было доказано наличие достоверной взаимосвязи степени нарушений со стороны эндотелия и активности НЯК. Данный аспект косвенно подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания, на что также имеются указания в зарубежных исследованиях последних лет. В-третьих, определены возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия, влияние использованного способа на исследованные показатели эндотелиальной функции и течение НЯК.

При сравнительном анализе с исследованиями, выполненными в аналогичном направлении, следует отметить сходство результатов по направленности и уровню нарушений эндотелия в отношении его повреждения, определяемого по содержанию в крови десквамированных клеток [19,20], а также наличие в литературе различных данных в отношении баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов [14,23]. Сложные связи продукции монооксида азота как сосудистым эндотелием, так и эпителием кишечника, не позволяют однозначно оценить роль содержания метаболитов оксида азота в крови как маркера конкретного патогенетического механизма, если это не синдром ишемии-реперфузии [24]. Тем не менее, выявленные в нашем исследовании показатели вполне укладываются в гипотезу о превышении проагрегантного и прокоагулянтного потенциала эндотелия при НЯК [7,13].

Недостатком исследования, как мы полагаем, является отсутствие экспериментального (на животных) подтверждения сформулированной гипотезы. Также, по необходимости, мы обследовали ограниченный контингент пациентов, который был распределён, вдобавок, на дополнительные подгруппы для оценки взаимосвязей. Положительным моментом мы считаем проведение лечения и оценку результатов в сравнении с исходными показателями и контролем в течение достаточно продолжительного периода времени.

### Заключение.

1. Течение НЯК сопровождается наличием эндотелиальной дисфункции, определяемой

нарушением баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, снижением вазодилатации, а также повреждением эндотелиального слоя сосудистой стенки.

2. Имеется связь активности процесса и уровня нарушений эндотелиальной функции с увеличением таковых при более высоких степенях активности, что является свидетельством патогенетической роли дисфункции эндотелия при НЯК.

3. Посредством медикаментозного лечения возможно уменьшение степени эндотелиальной дисфункции, сохраняющееся в течение длительного времени.

**Вклад авторов** - все авторы одинаково относятся к поиску литературы и написанию этой статьи.

**Разногласия**-авторы утверждают, что разногласий нет.

**Финансирование** - не проводилось.

### Литература:

1. *Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998. №9. С.68-81.
2. *Карлюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г.* Лабораторные критерии оценки NO-синтезной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга. Клиническая лабораторная диагностика. 1998. №8. С.40.
3. *Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г.* Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования. 2015. №4. С.55 URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 19.05.2024).
4. *Лындина М.Л., Шишкин А.Н., Тесля О.В.* Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014. №3. С. 56-63.
5. *Пожилова Е.В., Новиков В.Е.* Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. Вестник Смол. ГМА. 2015. №3. С. 56-62.
6. *Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е.* Оценка индекса реактивной гиперемии, как индикатора степени эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Высокотехнологическая медицина. 2016. №4. С. 5-11.
7. *Albayrak B., Sebin E.* A novel inflammatory marker for extensive ulcerative colitis; Endocan. BMC Gastroenterol. 2023. Vol.23(1). С. 118. doi: 10.1186/s12876-023-02720-8.
8. *Ashton J.J., Beattie R.M.* Inflammatory bowel disease: recent developments. Arch Dis Child. 2024. Vol.109(5). С. 370-376. doi: 10.1136/archdischild-2023-325668.
9. *Bhardwaj A., Singh A., Midha V., Sood A., Wander G.S., Mohan B., Batta A.* Cardiovascular implications of inflammatory bowel disease: An updated review. World J Cardiol. 2023. Vol.15(11). С. 553-570. doi: 10.4330/wjc.v15.i11.553.

10. Britzen-Laurent N., Weidinger C., Stürzl M. Contribution of Blood Vessel Activation, Remodeling and Barrier Function to Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol.24(6). 5517. doi: 10.3390/ijms24065517.
11. Bruner L.P., White A.M., Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2023. Vol.50(3). 411-427. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.009.
12. Cassol O.S., Zabot G.P., Saad-Hossne R., Padoin A. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *World J Gastroenterol*. 2022. Vol.28(30). C. 4174-4181. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4174.
13. Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2020. Vol.26(12). 1231-1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
14. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020. Vol.36(2). C. 307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
15. Diez-Martin E., Hernandez-Suarez L., Muñoz-Villafranca C., Martin-Souto L., Astigarraga E., Ramirez-García A., Barreda-Gómez G. Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options // *Int J Mol Sci*. 2024. Vol.25(13). C. 7062. doi: 10.3390/ijms25137062.
16. Fang Z., Qu S., Ji X., Zheng C., Mo J., Xu J., Zhang J., Shen H. Correlation between PDGF-BB and M1-type macrophage in inflammatory bowel disease: a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2024. Vol.24(1). 417. doi: 10.1186/s12876-024-03518-y.
17. George LA, Cross RK. Treatment of Ulcerative Colitis with Steroids (in Whom, How Long, What Dose, What Form). *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):705-716. doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.001.
18. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978. Vol.27(2). 140-144.
19. Jingjie W., Jun S. Gut vascular barrier in the pathogenesis and resolution of Crohn's disease: A novel link from origination to therapy. *Clin Immunol*. 2023. Vol.253. 109683. doi: 10.1016/j.clim.2023.109683.
20. Kondreddy V., Keshava S., Esmon C.T., Pendurthi U.R., Rao L.V.M. A critical role of endothelial cell protein C receptor in the intestinal homeostasis in experimental colitis. *Sci Rep*. 2020. Vol.10(1). 20569. doi: 10.1038/s41598-020-77502-3.
21. Lagrange J., Ahmed M.U., Arnone D., Lacolley P., Regnault V., Peyrin-Biroulet L., Denis C.V. Implications of von Willebrand Factor in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Bleeding and Thrombosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024. Vol.30(12). 2500-2508. doi: 10.1093/ibd/izae142.
22. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol.35(3):380-389. doi: 10.1111/jgh.14872.
23. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W.A.W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024. Vol.29(6). C. 223. doi: 10.31083/j.fbl2906223.
24. Neimark M.I. Ischemia-reperfusion syndrome. *Khirurgiia (Mosk)*. 2021. N 9. 71-76. doi: 10.17116/hirurgia202109171.
25. Neurath M.F. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2024. Vol.24(8). 559-576. doi: 10.1038/s41577-024-01008-6.
26. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017. Vol.390. 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
27. Park J.S., Cresci G.A.M. Dysfunctional intestinal microvascular endothelial cells: Insights and therapeutic implications in gastrointestinal inflammation. *Immunometabolism (Cobham)*. 2024. Vol.6(2). e00043. doi: 10.1097/IN9.0000000000000043.
28. Principi M., Scicchitano P., Carparelli S., Nitti R., Ruggieri R., Bellino M.C., Cecere A., Manca F., Di Leo A., Ciccone M.M. Influence of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases on endothelial function and cardiovascular risk. *Minerva Med*. 2022. Vol.113(2). 291-299. doi: 10.23736/S0026-4806.21.06970-6.
29. Sepúlveda C., Palomo I., Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev*. 2017. Vol.164. 91-99. doi: 10.1016/j.mad.2017.04.011.
30. Triantafyllidis J.K., Zografos C.G., Konstadoulakis M.M., Papalois A.E. Combination treatment of inflammatory bowel disease: Present status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2024. Vol.30(15). 2068-2080. doi: 10.3748/wjg.v30.i15.2068.
31. Wehkamp J., Götz M., Herrlinger K., Steurer W., Stange E.F. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016. Vol.113(5). 72-82. doi: 10.3238/arztebl.2016.0072.
32. Whitmire N., Schlueter M., Kirkpatrick M. Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Navigating Payor and Financial Challenges. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024. Vol.26(3). 68-76. doi: 10.1007/s11894-024-00916-w.
33. Xin S., Liu X., He C., Gao H., Wang B., Hua R., Gao L., Shang H., Sun F., Xu J. Inflammation accelerating intestinal fibrosis: from mechanism to clinic. *Eur J Med Res*. 2024. Vol.29(1). 335. doi: 10.1186/s40001-024-01932-2.

#### References: [1-5]

1. Zateishchikova A.A., Zateishchikov D.A. Endotelial'naya regulyatsiya sosudistogo tonusa: metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie [Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 1998. №9. pp.68-81. [in Russian]
2. Karyuk V.B., Chernyak Yu.S., Shubich M.G. Laboratornye kriterii otsenki NO-sintetaznoi aktivnosti u bol'nykh sosudistymi zabelevaniyami golovnogo mozga [Laboratory criteria for assessing NO-synthase activity in patients with cerebrovascular diseases.]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. 1998. №8. pp.40. [in Russian]

3. Kuznetsova V.L., Solov'eva A.G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deistviya [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. №4. Pp 44 URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (data obrashcheniya: 19.05.2024). [in Russian]

4. Lyndina M.L., Shishkin A.N., Teslya O.V. Osobennosti rannei diagnostiki endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Features of early diagnostics of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*]. *Meditsina* [Bulletin of Sankt-Petersburg university. Medicine]. 2014. №3. pp. 56-63. [in Russian]

5. Pozhilova E.V., Novikov V.E. Sintaza oksida azota i endogennyi oksid azota v fiziologii i patologii kletki [Nitric oxide synthase and endogenous nitric oxide in cellular physiology and pathology]. *Vestnik Smol. GMA* [Bulletin of Smol. GMA.]. 2015. №3. pp. 56-62. [in Russian]

6. Pokrovskii A.V., Kul'bak V.A., Fedorov E.E. Otsenka indeksa reaktivnoi giperemii, kak indikatora stepeni endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh s ateroskleroticheskim porazheniem perifericheskikh arterii [Evaluation of the reactive hyperemia index as an indicator of the degree of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of the peripheral arteries]. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina* [High-tech medicine]. 2016. №4. pp. 5-11. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Калимолдина Гулбаршын Каппаскызы** – ассистент кафедра внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103. e-mail: [gubakk@mail.ru](mailto:gubakk@mail.ru); Телефон: +7 775 402 95 87; <http://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

**Муздубаева Жанна Ергалиевна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103. e-mail: [muzduba@mail.ru](mailto:muzduba@mail.ru); Телефон: +7 701 402 95 87; <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Ботабаева Айнура Серикжановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103. e-mail: [gubakk@mail.ru](mailto:gubakk@mail.ru); Телефон: +7 701 100 20 98; <http://orcid.org/0009-0008-9228-7788>

**Оразалина Айнаш Сапаровна** – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной биологии и медицинской генетики имени академика НАН РК Т.К. Раисова, Медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103; <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>; e-mail: [ainash.orazalina@smu.edu.kz](mailto:ainash.orazalina@smu.edu.kz); +7-777-235-47-72;

**Каскабаева Алида Шариповна** – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103. e-mail: [alida.71@mail.ru](mailto:alida.71@mail.ru); Телефон: +7 777 267 55 21; <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Зауреш К. Жумадилова** - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103. e-mail: [muzduba@mail.ru](mailto:muzduba@mail.ru); Телефон: +7 777 153 99 10; <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

#### Автор-корреспондент:

**Калимолдина Гулбаршын Каппаскызы** – ассистент кафедра внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103.

**E-mail:** [gubakk@mail.ru](mailto:gubakk@mail.ru)

**Телефон:** +7 775 402 95 87