

УДК 616.342-002-036-053.2:616-002.153-07

УРОВЕНЬ ТРЕФОИЛОВЫХ ПЕПТИДОВ (TFF-1 И TFF-2) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

¹Шестопалов А.В., ¹Трофименко О.В., ²Шестопалова М.А.

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;

²МБУЗ «Городская больница № 20», Ростов-на-Дону, e-mail: gb20@aanet.ru

В настоящей работе обследовано 87 детей в возрасте от 8 до 15 лет. Общую клиническую группу (ОКГ) составили 65 детей с кислотозависимыми заболеваниями, из них 33 ребенка с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ПГД) и 32 ребенка с хроническим эрозивным гастродуоденитом (ЭГД). Группу сравнения составили 22 ребенка I–II групп здоровья, сопоставимые по возрасту и полу общей клинической группе. У детей с поверхностным гастродуоденитом установлено достоверное снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой. Группа детей с эрозивным гастродуоденитом характеризовалась достоверно повышенным уровнем TFF-2 в сыворотке крови. При эрозивных поражениях слизистой оболочки отмечается достоверно повышенный уровень TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови относительно показателей детей с поверхностными гастродуоденитами.

Ключевые слова: семейство трефоиловых факторов (TFF), трефоиловый пептид-1 (TFF-1), трефоиловый пептид-2 (TFF-2), хронический поверхностный гастродуоденит (ПГД), хронический эрозивный гастродуоденит (ЭГД)

LEVEL TREFOIL PEPTIDES (TFF-1 AND TFF-2) IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

¹Shestopalov A.V., ¹Trofimenko O.V., ²Shestopalova M.A.

¹The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;

²City Hospital №20, Rostov-on-Don, e-mail: gb20@aanet.ru

In these paper 87 children aged 8 to 15 years were examined. General clinical group (GCG) consisted of 65 children with gastroduodenitis, including 33 children with chronic superficial gastroduodenitis (CGS) and 32 patients with chronic erosive gastroduodenitis (CEG). Control group consisted of 22 children I–II health groups. The level of TFF-1 was significantly lower in the serum of blood with superficial gastroduodenitis in compare with control group. The level of TFF-2 was significantly higher in serum of blood at children with erosive gastroduodenitis. The levels of TFF-1 and TFF-2 were significantly higher in serum of blood at children with erosive gastritis in compare with superficial gastroduodenitis.

Keywords: trefoil peptide 1 (TFF-1), trefoil peptide 2 (TFF-2), trefoil factor family (TFF), chronic gastro superficial (CGS), chronic erosive gastro (CEG)

В структуре общей заболеваемости у детей отмечается высокая распространенность заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Хронический гастродуоденит, часто начинаясь в дошкольном и школьном возрасте, имеет в дальнейшем рецидивирующее и прогрессирующее течение. В связи с этим, в клинической практике нередко возникает необходимость воздействия на процессы регенерации в гастродуоденальной зоне.

В патогенезе хронического гастродуоденита важное значение имеют недавно открытые компоненты мукозального иммунитета – трефоиловые факторы (TFF). К семейству трефоиловых факторов относится группа пептидов, синтезирующихся и выделяющихся наряду с муцинами, клетками мукозального эпителия [9]. Взаимодействуя с муцинами, они формируют так называемый защитный мукозальный барьер и способствуют процессу реституции [3].

У человека идентифицированы три трефоиловых фактора: TFF-1 (или PS2), TFF-2 (или спазмолитический полипептид SP)

и TFF-3 (или кишечный полипептид ITF) [5]. TFF-1 синтезируется, главным образом, в желудочных ямках антрального отдела желудка, где открываются устья ветвящихся трубчатых желез, в то время как TFF-2 вырабатывается как клетками слизистой желудка, так и железами двенадцатиперстной кишки – клетками Бруннера [4]. Экспрессия TFF-3 осуществляется бокаловидными клетками в тонком и толстом кишечнике [8]. Все трефоиловые пептиды существенно замедляют рост опухолевых клеток. Эти вещества чрезвычайно устойчивы к действию протеолитических ферментов и оказывают мощное регуляторное воздействие, находясь в просвете желудочно-кишечного тракта. Продукция трефоиловых факторов многократно возрастает при образовании дефекта эпителиального пласта при ряде хронических воспалительных заболеваний, в том числе при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, язве желудка, холецистите, панкреатите и др. [2, 7, 10].

Однако диагностическая значимость их исследования у детей до настоящего вре-

мени не определена. Кроме того, фрагментарность исследования не позволяет сделать вывод о влиянии характера поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на содержание данных факторов в сыворотке крови и слюне пациентов.

Цель исследования – исследовать уровень трефоиловых пептидов (TFF-1 и TFF-2) в сыворотке крови и слюне у детей с хроническими гастродуоденитами и оценить их диагностическую значимость.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе обследовано 87 детей в возрасте от 8 до 15 лет.

Общую клиническую группу (ОКГ) составили 65 детей с кислотозависимыми заболеваниями, из них 33 ребенка с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ПГД) и 32 ребенка с хроническим эрозивным гастродуоденитом (ЭГД). Группу сравнения составили 22 ребенка I–II групп здоровья, сопоставимые по возрасту и полу общей клинической группе.

Пациенты были включены в исследование на основании информированного согласия всех родителей, дети которых принимали участие в исследовании.

Забор крови проводили в утренние часы натощак с применением вакуумной системы (Vacutainer). Концентрацию TFF-1 и TFF-2 определяли в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем производства BioVendor (USA).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики по критериям Стьюдента, Манна-Уитни, Спирмена, Пирсона. Результаты исследования представлены в виде средней и стандартной ошибки средней. Критерием достоверности различий являлся уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных (табл. 1) в ОКГ группе детей отмечалось снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови относительно кон-

трольной группы на 19,40%, что носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). В группе детей с ПГД отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня TFF-1 относительно контрольной группы и группы детей с ЭГД на 46,26 и 49,29% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1
Содержание TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови у детей с хроническими гастродуоденитами

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл	Содержание TFF-2, нг/мл
	М ± m	М ± m
Контроль	0,67 ± 0,11	4,29 ± 0,66
ОКГ	0,54 ± 0,06*	4,82 ± 0,33
ПГД	0,36 ± 0,01*	4,17 ± 0,19
ЭГД	0,71 ± 0,12**	5,65 ± 0,66**.*

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$).

При этом в группе детей с ЭГД отмечалось достоверно повышенный уровень TFF-2 в сыворотке крови относительно контрольной группы и ПГД на 24,07 и 26,19% соответственно ($p < 0,05$).

При более детальном анализе данных, с учетом половой принадлежности детей (табл. 2), отмечались ранее выявленные закономерности в содержании TFF-1 в сыворотке крови у детей с поверхностными и эрозивными гастродуоденитами.

Вместе с тем, особое внимание обращает на себя тот факт, что в группе девочек с ЭГД отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня TFF-1 относительно группы мальчиков на 19,23% ($p < 0,05$).

Таблица 2
Содержание TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови у детей с хроническими гастродуоденитами в зависимости от пола

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл		Содержание TFF-2, нг/мл	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
Контроль	0,70 ± 0,1	0,62 ± 0,16	4,26 ± 2,92	4,35 ± 0,14
ОКГ	0,57 ± 0,12*	0,49 ± 0,04*	5,12 ± 0,54	4,42 ± 0,26
ПГД	0,35 ± 0,02*	0,37 ± 0,03*	4,31 ± 0,29	4,03 ± 0,26
ЭГД	0,78 ± 0,22**▲	0,63 ± 0,06**	5,94 ± 1,00	5,13 ± 0,44

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$);

▲ – различия статистически значимы между мальчиками и девочками соответствующей группы ($p < 0,05$).

Подобных различий в показателях TFF-2 в сыворотке крови не наблюдалось.

При анализе данных (табл. 3) содержания TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими поверхностными и эрозивными гастродуоденитами статистически значимых изменений не наблюдалось.

Таблица 3

Содержание TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими гастродуоденитами

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл	Содержание TFF-2, нг/мл
	М ± m	М ± m
Контроль	4,11 ± 0,53	3,59 ± 0,85
ОКГ	3,96 ± 0,57	3,21 ± 0,41
ПГД	3,81 ± 0,65	3,48 ± 0,55
ЭГД	4,17 ± 1,03	2,86 ± 0,63

Однако при анализе этих результатов с учетом половой принадлежности детей (табл. 4) отмечались статистически значимые отличия показателей между мальчиками и девочками.

В группе девочек с ПГД отмечалось достоверное снижение в слюне уровня TFF-1, относительно девочек с ЭГД и контрольной группы на 54,05 и 40,92% соответственно ($p < 0,05$).

Вместе с тем, особое внимание обращает на себя тот факт, что в группе мальчиков с ЭГД уровень TFF-1 в слюне был значительно ниже относительно группы девочек на 54,80% ($p < 0,05$).

В ходе изучения содержания TFF-2 в слюне у детей с хроническими поверхностными и эрозивными гастродуоденитами в зависимости от половой принадлежности детей статистически значимых изменений не наблюдалось.

Таблица 4

Содержание TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими гастродуоденитами в зависимости от половой принадлежности

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл		Содержание TFF-2, нг/мл	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
Контроль	3,53 ± 0,50	5,18 ± 1,15	4,08 ± 1,09	2,46 ± 1,25
ОКГ	3,79 ± 0,66	4,20 ± 1,02	3,33 ± 0,68	3,06 ± 0,35
ПГД	4,56 ± 1,20	3,06 ± 0,50*	3,63 ± 1,03	3,34 ± 0,46
ЭГД	3,01 ± 0,52 [▲]	6,66 ± 2,97**	3,03 ± 0,96	2,56 ± 0,52

Примечания:

* – статистически значимы различия показателей TFF-1 в группе девочек относительно контрольной группы ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$);

[▲] – различия статистически значимы между мальчиками и девочками соответствующей группы ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей с хроническими гастродуоденитами отмечается достоверное снижение содержания TFF-1 в сыворотке крови, что, вероятно, свидетельствует о выраженности хронического воспалительного процесса, протекающего в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Судя по всему, изменения в системе трефоиловых факторов зависят от характера поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

При поверхностном гастродуодените у детей отмечается снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови. Учитывая тот факт, что TFF-1, наряду с муцинами (MUC5AC) [6], экспрессируется глизообразующими клетками поверхностного эпителия, можно предположить, что достоверное снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови у детей с поверхностными гастродуоденитами может быть связано со снижением защитных механизмов поверхностного эпителия. При эрозивных

гастродуоденитах у детей отмечался повышенный уровень TFF-2 в сыворотке крови. Показатели TFF-2, экспрессирующегося наряду с муцинами (MUC 6) [6], локализация которого определяется в более глубоких слоях мукозального эпителия, а именно в слизи, содержащейся в шейке желез, сопровождающиеся более высокими показателями TFF-2, вероятно, свидетельствуют о повреждении более глубоких слоев мукозального барьера, затрагивая при этом железистый слой эпителиальных клеток.

Значительное повышение TFF-1 в слюне у девочек с эрозивными гастродуоденитами, вероятно, свидетельствует о различном влиянии андрогенов и эстрогенов на функционирование защитных механизмов мукозального эпителия.

Заключение

Таким образом, поверхностный гастродуоденит характеризуется достоверным

снижением уровня TFF-1 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

Эрозивный гастродуоденит характеризуется достоверно повышенным уровнем TFF-2 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

При эрозивных поражениях слизистой оболочки отмечается достоверно повышенный уровень TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови относительно показателей детей с поверхностными гастродуоденитами.

Список литературы

1. Баранов А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 102–108.
2. Hauser F., Poulosom R., Chinery R., Rogers L.A., Hanby A.M., Wright N.A., Hoffman W. hP1.B, a human P – domain peptide homologous with rat intestinal trefoil factor, is expressed also in the ulcer-associated cell lineage and the uterus. – Proc Nat Acad Sci USA, 1993. – T. 90. – P. 6961–6965.
3. Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62. – P. 2932–2938.
4. Jeffrey G.P., Oates P.S., Wang T.C., Babyatsky M.W., Brand S.J. Spasmolytic polypeptide: a trefoil peptide secreted by rat gastric mucous cells. – Gastroenterology, 1994. – Vol. 106. – P. 336–345.
5. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., Calatayud S., Esplugues J.V., Barchina M.D. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1 // FASEB J. – 2010. – Vol. 24. – P. 136–145.
6. Ota H., Harada O., Uehara T., Hayama M., Ishii K. Aberrant Expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and Their Diagnostic Value in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasi // American Journal of Clinical Pathology. – 2011. – Vol. 135. – P. 253–261.
7. Park J., Crews A.L., Adler K.B. Secretion Of Trefoil Factor Family (TFF) Peptides And Mucins By Human Airway Epithelial Cells In Vitro // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – A. 4301.
8. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family // Proc Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 11017–11021.
9. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 721–732.
10. Wright N.A., Poulosom R., Stamp G., van Norden S., Sarraf C., Elia G., Ahnen D., Jeffery R., Longcroft J. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 12–20.

References

1. Baranov A.A. Aktualnye voprosy detskoj gastroenterologii // Jeksperim. i klinich. gastroenterologija. 2008. no. 1. pp. 102–108.
2. Hauser F., Poulosom R., Chinery R., Rogers L.A., Hanby A.M., Wright N.A., Hoffman W. hP1.B, a human P – domain peptide homologous with rat intestinal trefoil factor, is expressed also in the ulcer-associated cell lineage and the uterus. Proc Nat Acad Sci USA 1993. T. 90. pp. 6961–6965.
3. Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. Cell. Mol. Life Sci., 2005. Vol. 62. pp. 2932–2938.
4. Jeffrey G.P., Oates P.S., Wang T.C., Babyatsky M.W., Brand S.J. Spasmolytic polypeptide: a trefoil peptide secreted by rat gastric mucous cells. Gastroenterology 1994. Vol. 106. pp. 336–345.
5. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., Calatayud S., Esplugues J.V., Barchina M.D. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1. FASEB J. 2010. Vol. 24. pp. 136–145.
6. Ota H., Harada O., Uehara T., Hayama M., Ishii K. Aberrant Expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and Their Diagnostic Value in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasi // American Journal of Clinical Pathology 2011. Vol. 135. pp. 253–261.
7. Park J., Crews A.L., Adler K.B. Secretion Of Trefoil Factor Family (TFF) Peptides And Mucins By Human Airway Epithelial Cells In Vitro. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 185. pp. 4301.
8. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family. Proc Natl. Acad. Sci. USA 1991. Vol. 88: pp. 11017–11021.
9. Taupin D., Podolsky D. K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003. Vol. 4. pp. 721–732.
10. Wright N.A., Poulosom R., Stamp G., van Norden S., Sarraf C., Elia G., Ahnen D., Jeffery R., Longcroft J. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1993. Vol. 104. pp. 12–20.

Рецензенты:

Погорелова Т.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела медико-биологических проблем ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Ростов-на Дону;

Шкураг Т.П., д.б.н., профессор, директор, заведующая лабораторией НИИ биологии ЮФУ, г. Ростов-на Дону.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.