

## ОСТРОФАЗОВЫЕ БЕЛКИ ЛАКТОФЕРРИН И ЦЕРУЛОПЛАЗМИН ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А. А. Воробьева, А. А. Демидов

Астраханская государственная медицинская академия

Изучено клиническое и патогенетическое значение лактоферрина (ЛФ) и церулоплазмينا (ЦП) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В острую фазу заболевания уровень ЛФ повышался в 2 раза, ЦП – в 2,8 раза. При ремиссии уровни ЛФ и ЦП нормализовались. Не выявлена корреляция между клиническими симптомами и содержанием ЛФ и ЦП. У хеликобактер-позитивных больных содержание ЛФ и ЦП было выше, чем у хеликобактер-негативных больных. Полученные данные свидетельствуют, что повышение ЛФ и ЦП в острую фазу заболевания является патогенетически целесообразным, так как способствует репарации язвенного дефекта и оказывает антимикробный эффект.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лактоферрин, церулоплазмин.

## ACUTE PHASE PROTEINS LACTOFERRIN AND CERULOPLASMIN IN ULCER DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM

A. A. Vorobyeva, A. A. Demidov

*Abstract.* The clinical and pathogenical significance of lactoferrin (Lf) and ceruloplasmin (CP) in gastric and duodenal ulcer disease was evaluated. In acute phase of ulcer disease the level of Lf and CP was elevated 2-fold and 2.8-fold accordingly while in remission it was normal. There were no correlation between clinical manifestations and Lf and CP level. In helicobacter-positive patients the level of Lf and CP was higher than in helicobacter-negative patients. These findings suggest that the increase of Lf and CP in acute phase of ulcer disease was pathogenically beneficial and led to improved reparation of ulcer defect and increased antimicrobial resistance.

*Key words:* gastric and duodenal ulcer disease, lactoferrin, ceruloplasmin.

В развитии воспалительного процесса или в предотвращении его возможных осложнений участвуют около 30 белков крови, имеющих общее название "острофазовые белки". Среди них – лактоферрин (ЛФ) и церулоплазмин (ЦП), которые привлекают особое внимание.

ЛФ является основным компонентом специфических гранул нейтрофилов и секретируется при активации этих клеток, защищая их в то же время от окислительного повреждения с помощью механизма ингибирования перекисного окисления липидов. ЛФ обладает способностью подавлять активацию комплемента, выработку интерлейкинов и цитокиновый ответ, стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов и фагоцитов. *In vitro* установлена бактериостатическая активность ЛФ, которая связана с лишением микробной клетки железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов [8].

ЦП – медьсодержащий  $\alpha_2$ -гликопротеин, синтезируется гепатоцитами и эпителиоцитами легких. При острофазовом ответе важным источником ЦП являются моноциты. ЦП транспортирует медь медьсодержащим ферментам в плазме крови, обладает антиоксидантной активностью, являясь ферментом ферроксидазой, предупреждает окисление липидов в мембране клеток. ЦП проявляет косвенный антимикробный эффект.

В очаге воспаления лейкоциты усиленно выделяют в среду содержимое своих секреторных гранул, в том числе ЛФ. Повышение уровня ЦП с усилением контактной передачи ЛФ трехвалентного железа предупреждает использование  $Fe^{3+}$  патогенными микробами [2, 9–11]. ЦП входит в группу так называемых поздних реактантов острой фазы с умеренной степенью увеличения концентрации при воспалении, отражающей компенсаторно-приспособительную реакцию организма. Среди белков острой фазы ЦП занимает особое место, так как его увеличение в плазме/сыворотке крови происходит не только при воспалении, но и при психоэмоциональном напряжении [7].

Предполагается, что определение уровней ЛФ и ЦП может служить дополнительным тестом для мониторинга и прогноза ряда заболеваний.

Данные об участии ЛФ и ЦП в качестве гуморальных факторов репаративных процессов, антиперекисной защиты, устойчивости организма к инфекциям [1–5] свидетельствуют о целесообразности изучения клинико-патогенетического значения данных белков при язвенной болезни (ЯБ), так как в последние годы установлено, что при этом заболевании происходит выраженная задержка синтеза белка при усилении процессов его распада, нарушая репаративную и физиологическую регенерацию.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Определить клинико-патогенетическое значение ЛФ и ЦП при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 150 стационарных больных (125 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем 33,2±4,9 лет) в фазе обострения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки на 2–3-й день после поступления в стационар и после рубцевания язвенного дефекта в среднем на 16–17-й день лечения. Диагноз ЯБ устанавливался на основании характерной клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного обследования, результатов комплексных лабораторно-инструментальных методов (эндоскопические, морфологические, рентгенологические, биохимические). Формулировка диагноза соответствовала требованиям МКБ-10.

Группа контроля состояла из 40 человек – доноров крови (20 мужчин и 20 женщин) в возрасте 34,5±3,1 лет без заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Материалами исследования служили биоптаты слизистой оболочки желудка, полученные во время гастродуоденоскопии, сыворотка крови. Хеликобактерную инфекцию диагностировали гистологическим методом.

ЛФ и ЦП определяли двухсайтовым методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов "Лактоферрин-стрип для количественного определения лактоферрина в сыворотке крови человека" (ЗАО "Вектор-Бест-Европа", г. Москва), стрипированного планшета на 96 определений с иммобилизованными на поверхности лунок высокоспецифичными антителами к ЛФ и с помощью наборов реагентов и полистероловых планшетов на 96 определений с сорбированными на поверхности лунок антителами к ЦП фирмы "Медицинская иммунология" (г. Москва) на спектрофотометре "Мультискан MSS-34" фирмы "Labsistem" (Финляндия).

Статистическую обработку данных проводили на IBM совместимом компьютере с помощью программ статистической обработки "PARADOX", "STADIA", "STATGRAPHIC".

По исходным данным вычисляли основные статистические параметры: среднее (*M*), ошибку среднего (*m*), стандартное отклонение (*E*). Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Для определения связи между различными показателями использовали корреляционный и регрессионный анализы с расчетом коэффициента

корреляции (*r*).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты определения ЛФ в сыворотке крови больных ЯБ в период обострения и ремиссии заболевания представлены в табл. 1. Из представленных данных видно, что концентрация данного белка в сыворотке крови достоверно повышена в период обострения и снижается в период ремиссии. Так же, как и в контрольной группе, достоверные различия в концентрации ЛФ между мужчинами и женщинами отсутствовали. Не выявлено различий в содержании ЛФ в зависимости от локализации язвенного дефекта. В среднем концентрация ЛФ повышалась в период обострения заболевания примерно в 2 раза.

Результаты определения ЦП в сыворотке крови больных ЯБ в период обострения и ремиссии заболевания представлены в табл. 2. Видно, что концентрация данного белка в сыворотке крови достоверно повышена в период обострения и снижается в период ремиссии. В среднем концентрация ЦП повышалась в период обострения заболевания примерно в 2,8 раза независимо от локализации язвенного дефекта и пола больных.

Необходимо отметить, что не у всех больных к моменту эндоскопического подтверждения рубцевания язвы произошла нормализация уровней ЛФ и ЦП, что может свидетельствовать, по нашему мнению, о незавершенности процессов репарации язвенного дефекта. Такие больные нуждаются в продолжении противоязвенного лечения вплоть до полной нормализации изучаемых показателей.

Таблица 1

**Концентрация ЛФ в сыворотке крови больных при обострении и ремиссии ЯБ**

Локализация язвы, пол, период заболевания		ЛФ, нг/мл
Язва желудка (n = 50) обострение		2040,3±132,5*
Мужчины (n = 38)	обострение	2037,3±122,7*
	ремиссия	1345,6±96,6**
Женщины (n = 12)	обострение	2050,9±124,7*
	ремиссия	1034,6±71,2**
Язва ДПК (n = 100) обострение		2051,9±107,5*
Мужчины (n = 87)	обострение	2055,1±153,8*
	ремиссия	1222,2±89,3**
Женщины (n = 13)	обострение	2027,3±118,9*
	ремиссия	1117,5±87,7**
Контроль	Мужчины (n = 20)	1176,0±67,9
	Женщины (n = 20)	993,1±64,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – достоверность

различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем; \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между обострением и ремиссией.

Таблица 2

### Концентрация ЦП в сыворотке крови больных при обострении и ремиссии ЯБ

Локализация язвы, пол, период заболевания		ЦП, мкг/мл
<b>Язва желудка</b> ( $n = 50$ ) обострение		733,6±50,9*
Мужчины ( $n = 38$ )	обострение	729,4±23,5*
	ремиссия	281,3±16,8**
Женщины ( $n = 12$ )	обострение	748,3±27,4*
	ремиссия	219,3±14,3**
<b>Язва ДПК</b> ( $n = 100$ ) обострение		726,1±40,6*
Мужчины ( $n = 87$ )	обострение	724,5±77,1*
	ремиссия	299,9±42,8**
Женщины ( $n = 13$ )	обострение	740,2±159,9*
	ремиссия	241,7±20,2**
<b>Контроль</b>	Мужчины ( $n = 20$ )	260,0±6,2
	Женщины ( $n = 20$ )	220,0±4,5

Мы не обнаружили различий в содержании данных белков в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в анамнезе больных, степени тяжести болезни (табл. 3, 4), продолжительности заболевания, размеров, длительности рубцевания и локализации язвенного дефекта в желудке или двенадцатиперстной кишке. Последнее, по нашему мнению, подтверждает гипотезу о едином патогенезе ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

Интересные результаты были получены при использовании "Формализованного опросника для выявления лиц с повышенным риском в отношении язвенной болезни". У обследованных больных выявлено наличие связи между степенью повышения ЦП в сыворотке крови и наличием предшествующих стрессовых событий в течение 1 года до госпитализации. Следовательно, ЦП при язвенной болезни не только отражает реакцию организма на местный патологический процесс в гастродуоденальной зоне, но может служить маркером стрессовых воздействий и свидетельствовать о необходимости включения в комплексное лечение психокорректирующих препаратов.

Исследуя концентрации ЛФ и ЦП при обострении ЯБ в зависимости от наличия или отсутствия хеликобактериоза, мы обнаружили, что как у инфицированных, так и неинфицированных больных концентрации данных белков достоверно выше, чем в контроле, при этом у инфицированных больных концентрации данных белков достоверно выше, чем у неинфицированных (табл. 5).

Полученные данные свидетельствуют о косвенном антимикробном эффекте ЛФ и ЦП, так как ЛФ связывает ионы железа, а ЦП усиливает его контактную передачу ЛФ, предупреждая тем

самым использование металла патогенными бактериями.

Таблица 3

### Концентрация ЛФ в зависимости от степени тяжести ЯБ, нг/мл

Локализация язвы, пол		Степень тяжести заболевания		
		легкая	средняя	тяжелая
1. Язва желудка ( $n=50$ )		( $n=24$ )	( $n=15$ )	( $n=11$ )
2. Мужчины ( $n = 38$ )		2967,1 ( $n=19$ )	1801,9 ( $n=10$ )	2547,5 ( $n=9$ )
3. Женщины ( $n = 12$ )		828,3 ( $n=5$ )	977,5 ( $n=5$ )	1100,0 ( $n=2$ )
4. Язва ДПК ( $n = 100$ )		( $n=27$ )	( $n=53$ )	( $n=20$ )
5. Мужчины ( $n = 87$ )		2685,6 ( $n=23$ )	2073,6 ( $n=44$ )	2106,9 ( $n=20$ )
6. Женщины ( $n = 13$ )		1630,0 ( $n=4$ )	874,3 ( $n=9$ )	( $n=0$ )
7. Контроль ( $n = 40$ )	8. Мужчины ( $n = 20$ )	1176,0 ± 67,9		
	9. Женщины ( $n = 20$ )	993,1 ± 64,8		

Таблица 4

### Концентрация ЦП в зависимости от степени тяжести ЯБ, мкг/мл

Локализация язвы, пол		Степень тяжести заболевания		
		легкая	средняя	тяжелая
1. Язва желудка ( $n=50$ )		( $n = 24$ )	( $n = 15$ )	( $n = 11$ )
2. Мужчины ( $n = 38$ )		1090,0 ( $n = 19$ )	514,0 ( $n = 10$ )	707,4 ( $n = 9$ )
3. Женщины ( $n = 12$ )		686,0 ( $n = 5$ )	798,5 ( $n = 5$ )	724,0 ( $n = 2$ )
4. Язва ДПК ( $n = 100$ )		( $n = 27$ )	( $n = 53$ )	( $n = 20$ )
5. Мужчины ( $n = 87$ )		709,2 ( $n = 23$ )	657,0 ( $n = 44$ )	606,7 ( $n = 20$ )
6. Женщины ( $n = 13$ )		780,0 ( $n = 4$ )	615,9 ( $n = 9$ )	( $n = 0$ )
7. Контроль ( $n = 40$ )	8. Мужчины ( $n = 20$ )	260,0 ± 6,2		
	9. Женщины ( $n = 20$ )	220,0 ± 4,5		

Таблица 5

### Концентрация ЛФ (нг/мл) и ЦП (мкг/мл) в сыворотке крови больных при обострении ЯБ в зависимости от наличия или отсутствия хеликобактериоза

Хеликобактериоз	ЛФ	ЦП
Обнаружен (+)	2205,9±140,3	742,1±29,1
Не обнаружен (-)	1550,9±81,8*	680,8±16,7*

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по изучаемому белку.

Результаты исследования указывают, что повышение острофазовых белков ЛФ и ЦП при обострении ЯБ отражает общую реакцию организма на местный патологический процесс в желудке или двенадцатиперстной кишке, где имеют место воспаление, некроз и пролиферация слизистой оболочки. Данная реакция является патогенетически целесообразной, так способствует усилению репаративных процессов в области язвенного дефекта и усиливает антимикробную защиту.

Полученные данные могут послужить аргументом для динамического определения металлопротеинов ЛФ и ЦП в качестве новых методов мониторинга ЯБ, прогнозирования начала ремиссии, продолжительности и необходимости пролонгированного лечения, его эффективности.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Концентрации ЛФ и ЦП в сыворотке крови больных ЯБ повышаются в период обострения и нормализуются в период ремиссии.
2. Связь между клиническими особенностями ЯБ и концентрацией ЛФ и ЦП отсутствует.
3. У больных ЯБ с хеликобактериозом слизистой гастродуоденальной зоны концентрации ЛФ

и ЦП выше, чем при отсутствии хеликобактериоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А. В., Федулова И. В., Рязанцева Е. В. и др. // Тез. III съезда ревматологов России. – Рязань, 2001. – С. 33.
2. Ким Л. Б., Калмыкова Е. Ю. // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 5. – С. 13–18.
3. Коновалов А. П. // Врач. дело. – 1988. – № 9. – С. 71–72.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993. – 251 с.
5. Мирошников В. М. Восстановительные реакции организма и стадиоспецифические антигены. – Саратов, 1992. – 156 с.
6. Назаров П. Г., Полевщиков А. В. // Белки – маркеры патологических состояний: матер. 2-й школы-семинара и научной конференции молодых ученых с международным участием. – Астрахань; Москва. – 2001. – С. 44–50.
7. Шевченко О. П., Орлова О. В. // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 7. – С. 23–33.
8. Яковлев А. М., Туркин В. В., Толмазова Т. В. // ЖМЭИ. – 1988. – № 10. – С. 75–78.
9. Bistrián B. R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. // Crit. Care Med. – 1999. – № 27 (3). – P. 452–453.
10. Goldblum S. E., Cohen D. F., Jay M., et al. // Am. J. Physiol. – 1997. – № 252 (10). – P. 27–32.
11. Kataranovski M., Magic Z., Pejnovic N. // Physiol. Res. – 1999. – № 48 (6). – P. 473–482.

УДК 616.43/45–053.2:616.8

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТСТРЕССОВОЙ АДАПТАЦИИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ РАСТУЩЕГО ОРГАНИЗМА

В. Л. Загребин, М. Ю. Капитонова, З. Ч. Морозова, Т. С. Смирнова  
Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии ВолГМУ

В работе с применением иммуногистохимии и имидж-анализа проведено выявление механизмов стресс-ассоциированной адаптации гипоталамо-адренкортикальной системы растущего организма в период перехода на самостоятельное питание.

*Ключевые слова:* гипофиз, надпочечники, крысы, растущий организм, хронический стресс, адаптация.

## MORPHO-FUNCTIONAL ASPECTS OF POST-STRESS ADAPTATION OF THE PITUITARY-ADRENOCORTICAL SYSTEM OF THE GROWING BODY

V. L. Zagrebin, M. Yu. Kapitonova, Z. Ch. Morozova, T. S. Smirnova

*Abstract.* In the article the mechanisms of stress-associated adaptation of the hypothalamo-adrenocortical system during weaning period are elucidated with the help of immunohistochemistry and image-analysis.

*Key words:* pituitary gland, adrenal gland, rats, growing body, chronic stress, adaptation.

Среди негативных последствий стресс-ассоциированной активации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГПАС), цен-

тральная роль в которой отводится адренкортикотропному гормону (АКТГ), особое значение имеют угнетение иммунного ответа и развитие