

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 И КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЮНОШЕЙ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ПОПЛАВЕЦ Е.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 33-43.

**THE EVALUATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 AND CORTISOL
PARAMETERS IN THE BLOOD SERUM OF YOUTHS AND YOUNG ADULT MALES
WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY**

POPLAVETS E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(1):33-43.

Резюме.

Цель – оценка показателей трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастродуоденальной патологии.

Материал и методы. Обследованы 160 юношей и молодых мужчин (16-27 лет), в том числе с функциональной диспепсией – 62, с пептическими язвами и эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки – 29; и группа контроля – 69 здоровых лиц. Обследование включало клинические, иммуноферментные (ТФР- $\beta 1$, антитела к *Helicobacter pylori* (HP)), радиоиммунологические (кортизол), гастродуоденоскопию с биопсией и статистические методы исследования.

Результаты. Уровни содержания ТФР- $\beta 1$ и кортизола в сыворотке крови в группах пациентов с пептическими язвами и эрозиями и функциональной диспепсией достоверно ($p<0,01$) выше, чем в группе контроля. Наличие гастродуоденальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР- $\beta 1$ на 93,3%, а кортизола на 87%.

Наличие HP у практически здоровых молодых мужчин приводит к статистически значимому ($p<0,05$) снижению показателей ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови в среднем на 27,1%. Наличие HP приводит к статистически значимому ($p<0,001$) снижению показателей кортизола при эрозивно-язвенной патологии на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%. Эффект влияния наличия HP на снижение содержания ТФР- $\beta 1$ составляет 92,1%, а кортизола – 77,9%.

Заключение. Обнаружены односторонние сдвиги показателей ТФР- $\beta 1$ и кортизола в сыворотке крови у молодых мужчин с гастродуоденальной патологией: повышение – сопряжено с наличием пептических язв и эрозий и функциональной диспепсии, снижение – обусловлено эффектом влияния HP.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, молодые мужчины, трансформирующий фактор роста бета 1, кортизол, *Helicobacter pylori*.

Abstract.

Objectives. To clarify the content of the blood serum transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and cortisol in connection with clinical and laboratory manifestations in youths and young adult males with gastroduodenal pathology.

Material and methods. The study included 160 youths and young adult males (16-27 years), among them with functional dyspepsia – 62, with peptic ulcers and erosions of the stomach and duodenum – 29; and the control group consisting of 69 healthy individuals. The examination included clinical, immunoassay (TGF- $\beta 1$, antibodies to

Helicobacter pylori (HP)), radioimmunoassay (cortisol), gastroduodenoscopy with biopsy and statistical methods. Results. Levels of TGF- β 1 and cortisol in the blood serum of patients with peptic ulcers and erosions, and functional dyspepsia were significantly ($p < 0,01$) higher than those in the control group. The presence of gastroduodenal pathology in various forms determines the variability of the parameters of TGF- β 1 by 93,3%, and cortisol by 87%. The presence of HP in practically healthy young males leads to a statistically significant ($p < 0,05$) decrease in the parameters of blood serum TGF- β 1 on an average by 27,1%. The presence of HP leads to a statistically significant ($p < 0,001$) decrease of cortisol in case of peptic ulcers and erosions by 28,2%, while in case of functional dyspepsia – by 34,0%. The effect of HP presence on the reduction of TGF- β 1 is 92,1%, and cortisol – 77,9%.

Conclusions. Unidirectional changes in the parameters of blood serum TGF- β 1 and cortisol have been found in young men with gastroduodenal pathology: the increase is associated with the presence of peptic ulcers and erosions, and functional dyspepsia; the decrease is due to the effect of HP presence.

Key words: *gastroduodenal pathology, young adult males, transforming growth factor beta 1, cortisol, Helicobacter pylori.*

Возрастная группа юношей 17-21 год и молодых мужчин до 25-26 лет в последние годы характеризуется негативной динамикой показателей физического развития и функционального состояния организма, хронической заболеваемости, в том числе патологии желудочно-кишечного тракта – до 8,5-8,5%: функциональные расстройства, а также ГЭРБ, хронический гастрит и пептическая язва [1, 2], что может приводить к ограничению профессионального выбора, непригодности к военной службе. Исследования показывают наибольший риск заболевания ЖКТ у взрослых лиц молодого возраста (20-24 лет) [2, 3]. В этиологии и патогенезе патологии гастродуоденальной зоны до настоящего времени остаются неясные вопросы, на которые не может ответить ни одна из существующих теорий [1]. Механизмы регуляции воспаления сложны и мало изучены.

Природные и синтетические глюкокортикоиды (ГКС) использовались в течение многих лет, чтобы подавить воспаление. Однако результаты исследований последнего десятилетия позволяют оценивать эндогенный ГКС, кортизол, в качестве основного гомеостатического регулятора человеческого воспалительного ответа на повреждение. В исследовании *in vivo* кортизол оказывает острый, зависимый от концентрации, противовоспалительный эффект по сравнению с физиологическим диапазоном концентрации кортизола. В то же время, кортизол осуществляет медленную бифазную регуляцию системного воспаления с провоспалительными эффектами, максимальную при промежуточных концентрациях кортизола.

Установлено, что регулирование воспаления кортизолом в человеческом организме представляет собой динамичный процесс с про- и противовоспалительными эффектами, которые развиваются в течение долгого времени [4].

В регуляции воспалительной реакции участвуют как про-, так и противовоспалительные цитокины и антагонисты некоторых цитокинов. Например, Трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β – один из противовоспалительных цитокинов), подобно ГКС, подавляет реакцию моноцитов на эндотоксин [5, 6].

При воспалении в крови и тканях повышаются концентрации простагландинов Е2, трансформирующего фактора роста бета, альфа-МСГ, кортизола, ИЛ-10, блокатора рецепторов ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО. Полагают, что совместное действие этих веществ ослабляет интенсивность воспаления [6, 7].

Особый интерес в этой связи представляют цитокин трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [5]. Полагают, что ТФР- β является цитокином системного действия, поскольку он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [6, 7]. У человека известны 3 изоформы ТФР- β : ТФР- β 1, ТФР- β 2, и ТФР- β 3. ТФР- β 1 играет важную роль в заживлении ран, reparации и рубцевании как ключевой регулятор продукции и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса посредством воздействия на мезенхимальные клетки. ТФР- β 1 вызывает миграцию нейтрофилов, макрофагов и фибробластов к повреждению и продукцию ими коллагена и фибронектина. Аномальная экспрессия

ТФР- β 1 ассоциируется с болезнями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [5, 7].

Иммуногистохимические данные подтверждают, что инфекция *Helicobacter pylori* (НР) непосредственно подавляет экспрессию ТФР- β 1 в эпителиальных клетках желудка, и эта потеря ТФР- β 1 является характерной патологической чертой инфекции НР. При НР-ассоциированном гастрите обнаружено значительное снижение содержания ТФР- β 1 в ткани желудка, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гастритом, неассоциированным с НР [8]. При НР-ассоциированной дуоденальной язве также определен низкий иммунореактивный уровень ТФР- β 1 в железах слизистой желудка. Только инфильтративные воспалительные клетки и лимфоидные фолликулы, сформировавшиеся в ответ на инфекцию НР, содержат иммунореактивный ТФР- β 1. Уровень экспрессии ТФР- β 1 у тех же самых пациентов после эрадикации НР был значительно выше в поверхностных эпителиальных клетках, клетках слизистой желез и в сохраняющихся воспалительных клетках. Напротив, у больных пациентов без инфекции НР обнаружен рост иммунореактивного ТФР- β 1 в поверхностных и глубоких железах слизистой желудка [9]. Th2 (T-хелперы 2-го типа)-зависимый иммунный ответ и ТФР- β в желудочной микросреде могут быть вовлечены в ингибиторные эффекты инфекции НР относительно развития аутоиммунного гастрита, при котором Th1-тип реакций играет значительную роль [8].

Цель исследования – оценка показателей трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1) и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастродуоденальной патологии.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное обследование 160 юношей (16-21 год: n=123) и молодых мужчин (22-27 лет: n=37): с функциональной диспепсией – 62, пептическими язвами и эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки – 29, группа контроля – 69. Группы соизмеримы по возрасту. Средний возраст обследованных составил 19,0 (18,0÷21,0) лет.

Группы пациентов сформированы по

результатам проведенного клинического обследования с учетом Римского III консенсуса (2006 г.) и Киотского согласительного совещания по гастриту и функциональной диспепсии, ассоциированными с НР (2015 г.) [10, 11, 12]. Критериями включения в группу пациентов с функциональной диспепсией было наличие одного или более из следующих симптомов: чувство полноты после еды, быстрая насыщаемость, эпигастральная боль или жжение, которые наблюдались не менее 3-х месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой, и отсутствие данных об органической патологии (включая результаты фиброгастроуденоскопии (ФГДС)), которая могла бы объяснить возникновение симптомов, отсутствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [12].

Критериями включения в группу пациентов с эрозивно-язвенной патологией было наличие органического дефекта: пептической язвы или эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), постъязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при эндоскопическом исследовании на момент осмотра или при предыдущих ФГДС исследованиях, отсутствие осложнений пептической язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП [10, 11, 12].

Критериями включения в группу контроля было отсутствие функциональной и органической патологии гастродуоденальной зоны.

Общими критериями исключения для всех групп было применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), ингибиторов протонной помпы (ИПП), антагонистов гистаминовых H2-рецепторов, антибиотиков, иммуномодулирующих препаратов, стероидов, антацидов, химиотерапевтических препаратов, эрадикационная терапия НР в течение 4-х недель до настоящего времени исследования, тяжелая сопутствующая патология, рак желудка или другие новообразования, а также сопутствующие заболевания, которые могут нарушать иммунитет или иммунный ответ, в том числе сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, хро-

нический прием алкоголя и аллергия.

Обследование включало клинические, клинико-лабораторные рутинные, иммуноферментные, радиоиммунологические, специальные гастроэнтерологические и статистические методы исследования.

Забор крови всем исследуемым группам пациентов проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены, самотеком, после 14-часового голодаания.

Определение концентрации ТФР- β 1 ($n=82$) проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Использовались тест-системы производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия) для количественного определения ТФР- β 1 в сыворотке и плазме крови человека. Измерение оптической плотности выполняли с помощью универсального фотометра Ф-300 ТП РУПП «Витязь», (предел измерений ОП 0-2,5; класс точности $\pm 0,3\%$, поверяется ежегодно), при длине волны 450 нм. При этом на основании показателей оптической плотности стандартов с известными концентрациями вещества строили калибровочную кривую. Автоматически производился пересчет показателей оптической плотности в единицы концентрации (пикограммы на миллилитр, затем в нанограммы на миллилитр (нг/мл)).

По результатам опыта измеренная оптическая плотность контрольных растворов совпала с указанными в сопроводительных документах значениями с погрешностью, не превышающей $\pm 5\%$, что позволяет считать результаты определения содержания ТГФ- β 1 в исследуемых сыворотках достаточно точными и воспроизводимыми.

Определение кортизола проведено методом радиоиммунологического анализа стандартными наборами, выпущенными унитарным предприятием «Хозрасчетное опытное производство Института Биоорганической Химии Национальной академии наук Беларусь» (г. Минск).

Наличие НР определялось методом иммуноферментного анализа стандартным набором «ХеликоБест-антитела» (наличие сывороточных антител (IgM, IgA и IgG) к антигену CagA НР) и по результатам гистологических исследований биопсии слизистой оболочки желудка (наличие бактерий НР).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием лицензионного пакета «STATISTICA – 10 RUS» (лицензия №STA999K347156W принадлежит УО «Витебский государственный медицинский университет») методами одно- и двухфакторного дисперсионного анализа по Фишеру с проведением последующего апостериорного анализа наименьшей значащей разницы средних значений зависимой переменной. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Оценка возраста обследованных проводилась по рекомендациям АПН СССР (1965 г.). Двухфакторный дисперсионный анализ апостериорных сравнений по Фишеру не выявил возрастной зависимости в каждой из обследованных групп по изучаемым параметрам: ТФР- β ($F=1,02$ при $p=0,41$), кортизолу ($F=0,27$ при $p=0,89$), наличию НР (Хи-квадрат Пирсона= $1,16$ при $p=0,56$). Это позволило проводить дальнейший анализ показателей в независимости от возраста в группах, сформированных по характеру гастродуodenальной патологии.

Исследование значимости различий в средних значениях содержания ТФР- β 1 в различных группах наблюдения: (с эрозивно-язвенной патологией, функциональной диспепсией, в сравнении с контрольной группой) проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа по Фишеру с использованием сверх параметризованной модели без свободного члена. Дисперсионная модель была статистически высоко значима ($F=363,863$, при $p<0,01$, рис. 1).

В результате анализа установлено, что наименьшие уровни содержания ТФР- β 1 определяются в группе здоровых лиц (контроля) без гастродуodenальной патологии ($N=23$) ($M=9,99$ нг/мл ($DИ_{0,95} 7,85 \div 12,13$)). В группе лиц с функциональной диспепсией ($N=33$) уровни содержания ТФР- β 1 были выше ($M=12,88$ нг/мл ($DИ_{0,95} 11,88 \div 13,89$)) чем в контрольной группе. В группе лиц с эрозивно-язвенной патологией ($N=26$) уровни содержания ТФР- β 1 были наибольшими ($M=14,31$ нг/мл ($DИ_{0,95} 13,31 \div 15,31$)).

При проведении апостериорного анализа оценки статистической значимости различий средних значений, показатели ТФР- β 1

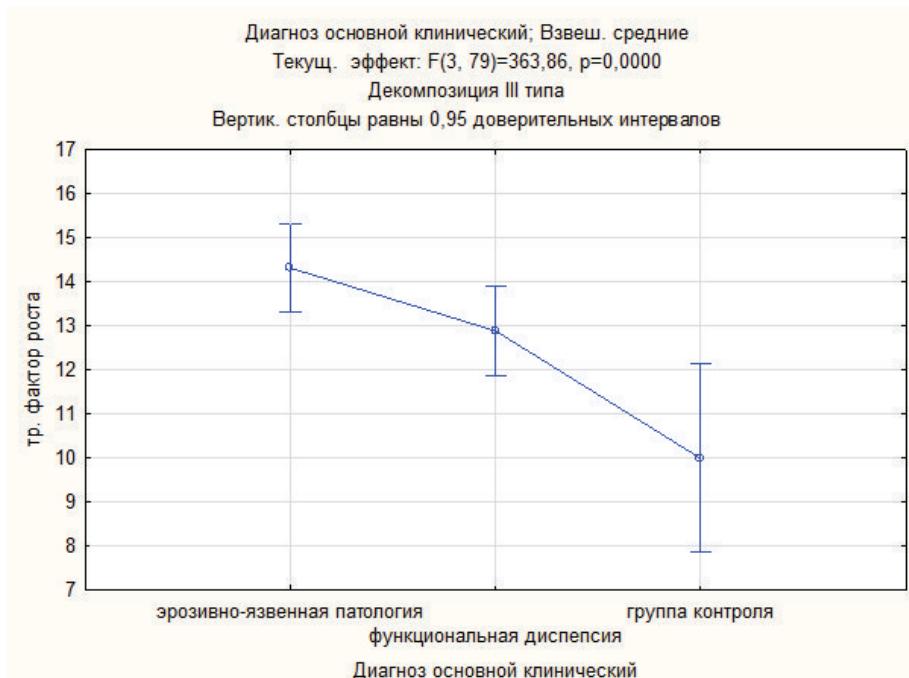


Рисунок 1 – Средние значения показателей ТФР- $\beta 1$ по группам наблюдения.

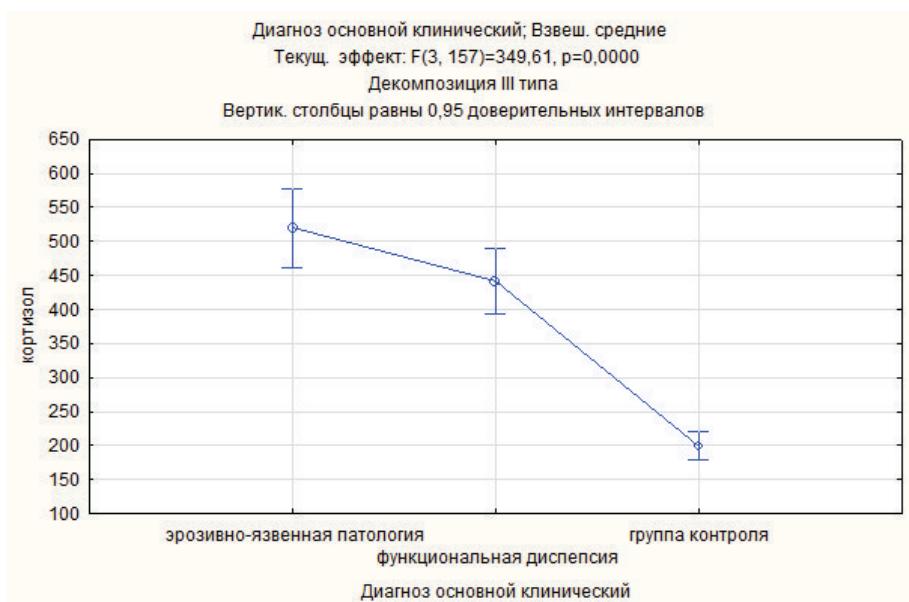


Рисунок 2 – Средние значения показателей кортизола по группам наблюдения.

в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией статистически значимо отличались от показателей группы контроля ($p<0,01$). Статистически значимых отличий уровней ТФР- $\beta 1$ между группой пациентов с эрозивно-язвенной патологией и группой с функциональной диспепсией выявлено не было ($p=0,12$). Общая дисперсия по группе за счет факторов диагноза состави-

ла 13097,19, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 947,86 (6,7%). То есть наличие гастродуodenальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР- $\beta 1$ на 93,3%.

Аналогичным образом оценивались показатели кортизола (рис. 2). Дисперсионная модель также была статистически высоко значима ($F=349,61$, при $p<0,01$).

Наименьшие показатели выявлены в группе контроля ($N=69$) $M=199,75$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 179,38 \pm 220,12$). В группе лиц с функциональной диспепсией ($N=62$) уровни содержания кортизола были значительно выше контрольной группы ($M=441,01$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 392,35 \pm 489,66$)). В группе лиц с эрозивно-язвенной патологией ($N=29$) уровни содержания кортизола были наибольшими ($M=519,67$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 461,20 \pm 578,14$)). Выявлены статистически значимые отличия средних значений кортизола по всем наблюдаемым группам ($p<0,01$).

Общая дисперсия показателей кортизола по группе за счет факторов диагноза составила 22642952, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 3389421 (13%). То есть наличие гастродуodenальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей кортизола на 87%.

Далее нами было проведено исследование показателей трансформирующего фактора роста и кортизола в зависимости наличия НР. В среднем наличие НР было выявлено в 81,9% случаев среди всех обследованных (82,8% – в группе с эрозивно-язвенной патологией, 80,6% – в группе с функциональной диспепсией и 82,6% – в группе контроля). Статистически

значимых отличий по наличию НР в наблюдаемых группах не выявлено ($p>0,05$), что позволило разделить каждую из наблюдаемых групп на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НР.

Показатели ТФР- $\beta 1$ при оценке всех обследованных без учета диагноза статистически значимо различались в зависимости от фактора наличия НР ($F=464,87$, при $p<0,01$, рис. 3).

Средние значения содержания ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови молодых мужчин при отсутствии НР ($N=30$) составили $M=13,74$ нг/мл ($ДИ_{0,95} 12,41 \pm 15,08$), а при наличии НР ($N=52$) выявлено статистически значимое снижение средних значений данного показателя ($M=11,82$ нг/мл ($ДИ_{0,95} 10,76 \pm 12,88$)), т.е. НР выступает как фактор, подавляющий выработку ТФР- $\beta 1$.

Общая дисперсия показателей ТФР- $\beta 1$ по группе за счет факторов наличия НР составила 12932,3, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 1112,76 (7,9%). То есть, наличие НР определяет снижение показателей ТФР- $\beta 1$ на 92,1%.

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа при сравнении показателей ТФР- $\beta 1$ по группам наблюдения сохранялась такая же тенденция (рис. 4, табл. 1).

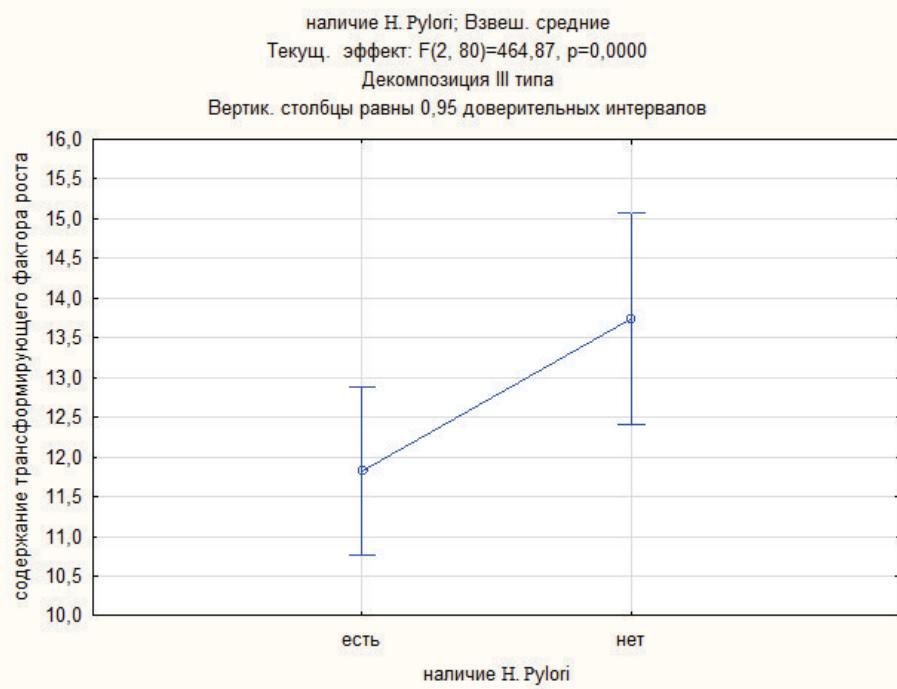


Рисунок 3 – Средние значения показателей ТФР- $\beta 1$ в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

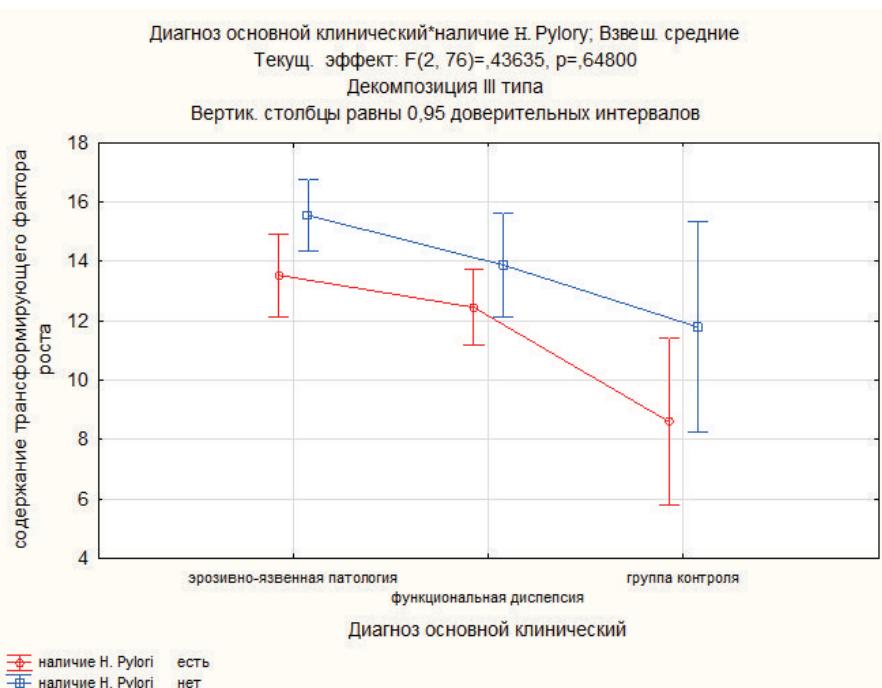


Рисунок 4 – Средние значения показателей ТФР- β 1 по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

Таблица 1 – Средние значения ТФР- β 1 по группам наблюдения

	Helicobacter pylori		% снижения средних значений	Достоверность различий
	наличие	отсутствие		
эррозивно-язвенная патология	(N=16) 13,5 нг/мл (12,1÷14,9)	(N=10) 15,6 нг/мл (14,3÷16,8)	13,5	p=0,138795
функциональная диспепсия	(N=23) 12,4 нг/мл (11,2÷13,7)	(N=10) 13,9 нг/мл (12,1÷15,6)	10,8	p=0,262994
группа контроля	(N=13) 8,6 нг/мл (5,8÷11,4)	(N=10) 11,8 нг/мл (8,3÷15,3)	27,1	p=0,026537

Средние значения ТФР- β 1 в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и в группе контроля при наличии НР статистически значимо отличались ($p<0,01$). Если у пациентов с эрозивно-язвенной патологией НР не выявлялся, то средние показатели ТФР- β 1 статистически значимо отличались ($p<0,05$) от аналогичных показателей в группе пациентов с функциональной диспепсией при наличии у них НР и группой контроля не зависимо от наличия или отсутствия НР ($p<0,05$). Показатели в группах с функциональной диспепсией с наличием и отсутствием НР статистически значимо ($p<0,05$) отличались от показателей

в группе контроля с наличием НР. При этом показатели в группе контроля с наличием и отсутствием НР статистически значимо различались между собой ($p<0,01$).

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР ассоциируется со снижением показателей ТФР- β 1 в среднем на 13,5%, а при функциональной диспепсии – на 10,8%. Но мы не получили статистической значимости этих различий за счет больших размахов показателей ($p>0,05$). Зато в группе контроля при наличии НР снижение показателей ТФР- β 1 наблюдалось в среднем на 27,1%, что было статистически значимо ($p<0,05$).

Средние показатели кортизола также статистически значимо различались в зависимости от наличия или отсутствия НР при оценке всех обследованных в целом без учета диагноза ($F=276,69$, при $p<0,01$, рис. 5).

Средние значения содержания кортизола в сыворотке крови молодых мужчин при отсутствии НР ($N=31$) составили $M=467,78$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 385,12 \div 550,44$), а при наличии НР ($N=128$) наблюдалось статистически значимое снижение средних значений данного показателя ($M=324,45$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 292,56 \div 356,35$)), т.е. НР выступает как фактор, сочетающийся со снижением уровня кортизола.

При оценке степени влияния этого фактора на весь процесс общая дисперсия по группе за счет факторов наличия НР составила 20258068, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 5747378 (22,1%). То есть наличие НР определяет снижение показателей кортизола на 77,9%.

Двухфакторный дисперсионный анализ сравнения средних показателей кортизола по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия НР также показал статистическую значимость различий ($F=5,12$, при $p<0,01$, рис. 6, табл. 2).

Средние значения кортизола в группе

пациентов с зрозивно-язвенной патологией при наличии НР статистически значимо отличались от показателей в группах с эрозивно-язвенной патологией ($p<0,0001$) и функциональной диспепсией ($p<0,001$) при отсутствии НР, а также с группой контроля независимо от наличия или отсутствия НР ($p<0,00001$). Если при эрозивно-язвенной патологии НР не выявлялся, то средние показатели кортизола статистически значимо отличались от аналогичных показателей в группе с НР ($p<0,00001$) и группой контроля независимо от наличия или отсутствия НР ($p<0,00001$). Показатели в группе с функциональной диспепсией при наличии НР были статистически значимо ($p<0,00001$) ниже показателей в группе с функциональной диспепсией при отсутствии НР, но выше, чем показатели в группе контроля, независимо от наличия в ней НР ($p<0,00001$). Показатели в группе с функциональной диспепсией без НР также были статистически значимо ($p<0,00001$) выше показателей в группе контроля с наличием и отсутствием НР.

При этом не выявлено различий между средними показателями кортизола в группах с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией как на уровне наличия ($p=0,29$), так и на уровне отсутствия ($p=0,96$).

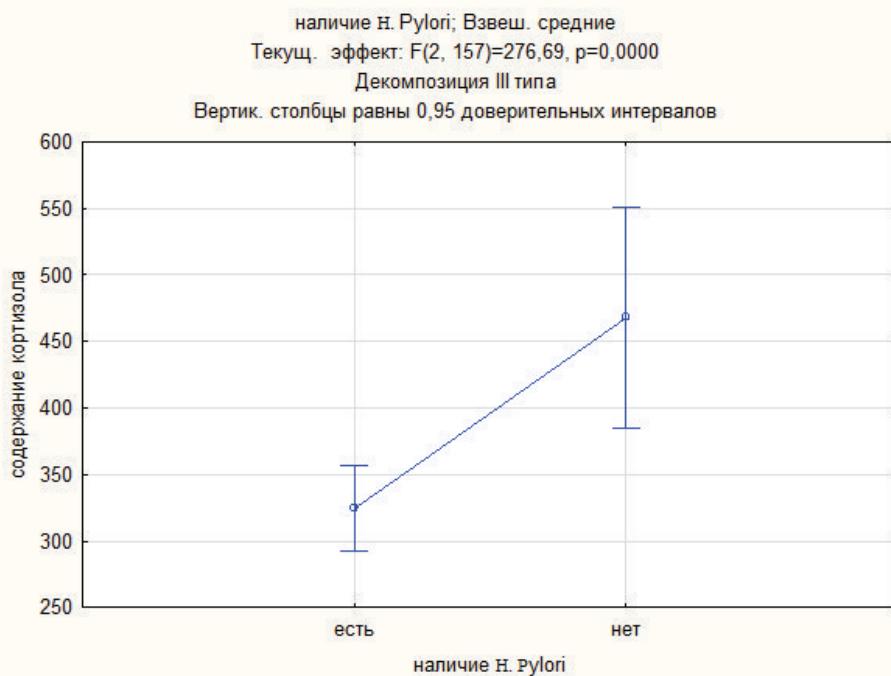


Рисунок 5 – Средние значения показателей кортизола в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

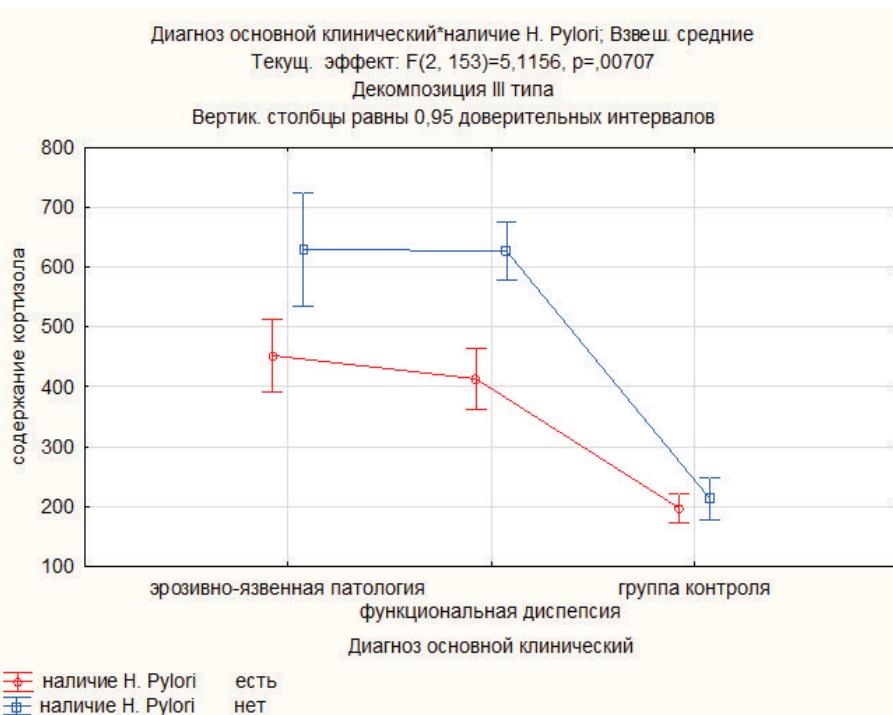


Рисунок 6 – Средние значения показателей кортизола по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

Таблица 2 – Средние значения кортизола по группам наблюдения

	Helicobacter pylori		% снижения средних значений	Достоверность различий
	наличие	отсутствие		
эрозивно-язвенная патология	(N=18) 452,4 нмоль/л (392,4÷512,4)	(N=11) 629,8 нмоль/л (535,0÷724,6)	28,2	p=0,000877
функциональная диспепсия	(N=54) 413,5 нмоль/л (361,8÷465,1)	(N=9) 626,9 нмоль/л (579,2÷674,7)	34,0	p=0,000061
группа контроля	(N=56) 197,5 нмоль/л (173,2÷221,8)	(N=12) 213,2 нмоль/л (178,7÷247,8)	7,4	p=0,718218

НР. Средние показатели в группе контроля также не различались между собой независимо от наличия или отсутствия НР ($p=0,7$).

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР ассоциируется со снижением показателей кортизола в среднем на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%, что является статистически значимым ($p<0,001$). В группе контроля при наличии НР снижение показателей кортизола не было статистически значимым ($p>0,05$) и составило 7,4%.

В результате проведенного исследования в группах обследованных мужчин молодого возраста как с функциональной диспеп-

сией, так и с эрозивно-язвенной патологией обнаружено повышение в сыворотке крови содержания ТФР-β1 и кортизола. Известно, что уровни ТФР-β1 в крови возрастают параллельно росту секреции цитокина во время воспаления любой локализации, включая желудочно-кишечный тракт [5]. В то же время, при НР (НР)-ассоциированном гастрите и дуоденальной язве обнаружено значительное снижение содержания ТФР-β1 в сыворотке крови [8], что объясняют непосредственным подавлением экспрессии ТФР-β1 в эпителиальных клетках желудка, и эта потеря ТФР-β1 является характерной патологической чертой

инфекции НР. Однако имеются сообщения о значимости ТФР- $\beta 1$ в уменьшении воспаления и язвообразования, вызванного НР [8, 13] в качестве иммуносупрессорного цитокина, что подтверждается в настоящем исследовании результатами обследования мужчин с гастродуodenальной патологией. Сообщения о роли ТФР- $\beta 1$ при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта противоречивы: одни авторы ее отвергают [13], по другим данным существуют формы функциональной диспепсии, связанные с повышением секреции и сигнальной функции ТФР- $\beta 1$ [13].

Повышение уровня кортизола у молодых мужчин с гастродуodenальной патологией может быть обусловлено непосредственным влиянием сопряженного с заболеванием стресса, который в свою очередь через кортизол-опосредованные механизмы экспрессии провоспалительных цитокинов стимулирует воспалительный ответ организма. Более низкий уровень кортизола у мужчин молодого возраста с гастродуodenальной патологией, по-видимому, обусловлен ингибиторными эффектами инфекции НР на ТФР- $\beta 1$ с развитием дисбаланса Th1/Th 2 -зависимого иммунного ответа, что ассоциируется со значительными колебаниями эндогенных ГКС [14]. Это согласуется с данными о более низком уровне кортизола у пациентов обоего пола более старшего возраста (30-65 лет) с колонизацией НР желудка, по сравнению с НР-негативными пациентами [15].

Заключение

Уровень содержания ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови в группах пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией достоверно ($p<0,01$) выше, чем в группе контроля без гастродуodenальной патологии.

Уровень содержания кортизола в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией достоверно ($p<0,01$) больше, чем в группе здоровых лиц (контроля) без гастродуodenальной патологии.

Наличие гастродуodenальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР- $\beta 1$ на 93,3%, а кортизола на 87%.

Наличие НР сопряжено со снижением показателей трансформирующего фактора роста и кортизола ($p<0,01$).

Наличие НР у практически здоровых молодых мужчин приводит к статистически значимому ($p<0,05$) снижению показателей ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови в среднем на 27,1%.

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР приводит к статистически значимому ($p<0,001$) снижению показателей кортизола в среднем на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%.

Эффект влияния наличия НР на снижение содержания ТФР- $\beta 1$ составляет на 92,1%, а кортизола – 77,9%, что необходимо учитывать при анализе результатов.

Литература

- Демец, И. М. Характеристика функционального состояния и заболеваемости юношей кандидатов на военно-профессиональное обучение / И. М. Демец, А. А. Частихин, С. Н. Симонов // Вест. Тамбов. у-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 270–272.
- Upper functional gastrointestinal disorders in young adults / P. Adibi [et al.] // Med. Arh. – 2012. – Vol. 66, N 2. – P. 89–91.
- Majowicz, S. E. Demographic determinants of acute gastrointestinal illness in Canada: a population study / S. E. Majowicz, J. Horrocks, K. Bocking // BMC. Public. Health. – 2007 Jul. – Vol. 7. – P. 162.
- Yeager, M. P. Cortisol Exerts Bi-Phasic Regulation of Inflammation in Humans / M. P. Yeager, P. A. Pioli, P. M. Guyre // Dose Response. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 332–347.
- Blobe, G. C. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease / G. C. Blode, W. P. Schiemann, H. F. Lodish // N. Engl. J. Med. – 2000 May. – Vol. 342, N 18. – P. 1350–1358.
- Harradine, K. A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease / K. A. Harradine, R. J. Akhurst // Ann. Med. – 2006. – Vol. 38, N 6. – P. 403–414.
- Klass, B. R. Transforming growth factor $\beta 1$ signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance / B. R. Klass, A. O. Grobbelaar, K. J. Rolfe // Postgrad. Med. J. – 2009 Jan. – Vol. 85, N 999. – P. 9–14.
- Algood, H. M. Helicobacter pylori persistence: an overview of interactions between H. pylori and Host Immune Defenses / H. M. Algood, T. L. Cover // Clin. Microbiol. Rev. – 2006 Oct. – Vol. 19, N 4. – P. 597–613.
- Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of Helicobacter pylori / P. C. Konturek [et al.] // Gut. – 1997 Apr. – Vol. 4, N 4. – P. 463–469.
- Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano [et al.] // Gut. – 2015 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 1353–1367.
- Шептулин, А. А. Основные положения Киотского

- согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 59–64.
12. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск, 2006. – 152 с.
13. Genetic determination of irritable bowel syndrome / C. Hotoleanu [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2008 Nov. – Vol. 14, N 43. – P. 6636–6640.
14. Elenkov, I. J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance / I. J. Elenkov // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004 Jun. – Vol. 1024. – P. 138–146.
15. Role of endogenous cortisol on *Helicobacter pylori* colonization / B. Koşan [et al.] // Clin. Biochem. – 2008 Jul. – Vol. 41, N 10/11. – P. 917–919.

Поступила 01.08.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

- Demets IM, Chastikhin AA, Simonov SN. Characteristic of a functional state and case rate of young men of candidates for military vocational education. Vest Tambov U-ta Ser Estestv Tekhn Nauki. 2012;17(1):270-2. (In Rus.)
- Adibi P, Behzad E, Shafieyan M, Toghiani A. Upper functional gastrointestinal disorders in young adults. Med Arh. 2012;66(2):89-91.
- Majowicz SE, Horrocks J, Bocking K. Demographic determinants of acute gastrointestinal illness in Canada: a population study. BMC Public Health. 2007 Jul;7:162.
- Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM. Cortisol Exerts Bi-Phasic Regulation of Inflammation in Humans. Dose Response. 2011;9(3):332-7. doi: 10.2203/dose-response.10-013.
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. N Engl J Med. 2000 May;342(18):1350-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421807.
- Harradine KA, Akhurst RJ. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease. Ann Med. 2006;38(6):403-14. doi: 10.1080/07853890600919911.
- Klass BR, Grobelaar AO, Rolfe KJ. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. Postgrad Med J. 2009 Jan;85(999):9-14. doi: 10.1136/pgmj.2008.069831.
- Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and Host Immune Defenses. Clin Microbiol Rev. 2006 Oct;19(4):597-613. doi: 10.1128/CMR.00006-06.
- Konturek PC, Ernst H, Konturek SJ, Bobrzynski AJ, Faller G, Klingler C, et al. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut. 1997 Apr;40(4):463-9.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Sheptulin AA. Basic provisions of the Kyoto conciliatory meeting on a problem of the gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2016;26(1):59-64. (In Russ.)
- Pimanov SI, Silivonchik NN. The Rome III Consensus: selected sections and comments: posobie dlja vrachei. Vitebsk, RB; 2006. 152 p. (In Russ.)
- Hotoleanu C, Popp R, Trifa AP, Nedelcu L, Dumitrescu DL. Genetic determination of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2008 Nov;14(43):6636-40.
- Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun;1024:138-46. doi: 10.1196/annals.1321.010.
- Koşan B, Yüksel O, Ustün I, Köklü S, Topal F, Yilmaz M, et al. Role of endogenous cortisol on *Helicobacter pylori* colonization. Clin Biochem. 2008 Jul;41(10-11):917-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.004.

Submitted 01.08.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Поплавец Е.В. – старший преподаватель Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Information about authors:

Poplavets E.V. – senior teacher of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения. E-mail: poplavets.l@tut.by – Поплавец Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching. E-mail: poplavets.l@tut.by – Elena V. Poplavets.