

УДК 616.34-002:616.98-093-053.4:577.112.85

**О.Є. Абатуров,  
Ю.Ю. Степанова**

## ДИНАМІКА ЗМІН ВМІСТУ ЛАКТОФЕРИНУ ПРИ РОТАВІРУСНОМУ ГАСТРОЕНТЕРИТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Є. Абатуров)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE “Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine”  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: alexabaturov@yandex.ru

**Ключові слова:** діти раннього віку, ротавірусна інфекція, лактоферин  
**Key words:** infants, rotavirus infection, lactoferrin

**Реферат.** Динамика изменений содержания лактоферрина при ротавирусном гастроэнтерите у детей раннего возраста. Абатуров А.Е., Степанова Ю.Ю. В данной статье представлены результаты исследования, характеризующие состав лактоферрина в ротоглоточной жидкости и сыворотке крови. Целью данного исследования было выявить закономерности влияния концентрации лактоферрина в сыворотке и ротоглоточной жидкости на степень тяжести течения ротавирусной инфекции у детей в острый период и период реконвалесценции. Исследовано 57 детей раннего возраста, у которых был диагностирован ротавирусный гастроэнтерит. В ходе данного исследования выявлена связь между концентрацией иммунозащитного фактора лактоферрина и тяжестью течения ротавирусного энтерита. Обобщив литературные данные и результаты собственных исследований, высказано предположение о возможности использования концентрации лактоферрина ротоглоточной жидкости в качестве маркера тяжести ротавирусной инфекции.

**Abstract.** Dynamic of changes of lactoferrin content in rotavirus infection in children of early age. Abaturov A.E., Stepanova Yu.Yu. The article presents data that characterize the content of lactoferrin in the oropharyngeal fluid and blood serum in infants during rotavirus gastroenteritis. The aim of this study was to identify patterns of influence of lactoferrin concentration in serum and oropharyngeal fluid on the severity of rotavirus infection in children in the acute phase and during convalescence period. The subjects were 57 infants with diagnosed rotavirus gastroenteritis. This study found a link between the concentration of lactoferrin immunoprotective factors and severity of rotaviral enteritis. The published data and results of own research suggest about possibility of using lactoferrin concentration of oropharyngeal fluid as a marker of severity of rotavirus infection.

Ротавірусна інфекція посідає домінуюче місце в структурі захворюваності гострими кишковими інфекціями, складаючи 60-75% усіх випадків інфекційних діарей у дітей, і лідує за показниками летальності у дітей грудного і раннього віку в країнах, що розвиваються [2].

Особливу роль у неспецифічному захисті як респіраторного, так і кишкового тракту відіграє металозв'язуючий протеїн - лактоферин. Лактоферин (ЛФ) був ідентифікований у 1939 році в коров'ячому молоці, в 1960 році – у жіночому молоці, а в подальшому – в усіх екскретах екзокринних залоз [13].

Лактоферин (80 kDa) - залізосполучний глікопротеїн (ЛФ, LTF, лактоферин, GIG12, HLF2, інгібіруючий ріст білок 12), який є еволюційно наймолодшим представником сімейства трансферинів - катіоноактивних залізосполучних глікопротеїнів. Сімейство трансферинів також включає трансферин, овотрансферин,

меланотрансферин і інгібітор карбоангідрази. Ген ЛФ розташований на хромосомі 3 (3q21 - q23) (gene ID: 4057). Поліпептидний ланцюг молекули ЛФ, що складається з 692 амінокислотних залишків, згорнутий у дві симетричні гомологічні пелюстки, кожна з яких здатна зв'язати по одному іону  $Fe^{3+}$  і  $CO_3^{2-}$ . Лактоферин може зв'язувати не лише іони заліза, але й міді, цинку, марганцю, галію і, можливо, ванадію. Лактоферин представлений трьома молекулярними ізоформами - ЛФ- $\alpha$ , ЛФ- $\beta$ , ЛФ- $\gamma$ , дві з яких - ЛФ- $\alpha$ , ЛФ- $\beta$  - мають рибонуклеазну активність. Молекула ЛФ високо стійка до протеолітичної деградації трипсиноподібними ферментами [11].

ЛФ є присутнім практично в усіх біологічних рідинах людини. Найбільш високий рівень концентрації ЛФ відзначається в молозиві і молоці (3-7 мг/мл), у слізній рідині, слині (1-4 мг/мл), бронхоальвеолярній рідині (0,1-1 мг/мл). У просвіті кишечника і репродуктивних органів

концентрація ЛФ значно нижча. Лактоферин має антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову і антипаразитарну дію [7].

ЛФ, як компонент першої лінії протиінфекційного захисту, проявляє як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію, які переважно спрямовані проти грампозитивної флори. Бактеріостатична дія ЛФ зумовлена високим аффінітетом його молекули до іонів  $Fe^{3+}$ . Секвестрація заліза ЛФ призводить до зниження концентрації іонів  $Fe^{3+}$  в навколишньому мікросередовищі. Обмеження забезпечення залізом зумовлює інгібіцію зростання бактеріальних колоній [8].

Вважають, що ЛФ, зв'язуючись з вірусними структурними поліпептидами або з їх клітинними рецепторами макроорганізму, просторово роз'єднує інфекційний агент і рецептор [5]. Лактоферин чинить інгібіруючу дію і на ротавіруси, ВІЛ, віруси гепатиту В, С, цитомегаловіруси [6]. Показано, що апо-ЛФ (збіднений залізом ЛФ) і голо-ЛФ (насичений залізом ЛФ) коров'ячого молока інгібують реплікацію ротавірусу [9]. Зміни вмісту ЛФ в ротоглотковому секреті і сироватці крові, що відбуваються під час ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, в доступній нам науковій літературі практично не висвітлені.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки змін вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині і сироватці крові у дітей раннього віку під час ротавірусної інфекції.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилося 57 дітей дошкільного віку з ротавірусною діареєю - 30 хлопчиків (52,6%) і 27 дівчаток (47,4%). Середній вік хворих становив  $2,4 \pm 1,3$  року. Етіологічний діагноз ротавірусного гастроентериту в усіх обстежених дітей був верифікований на підставі позитивного результату Сіто-тесту, який полягає у виявленні за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) антигенів ротавірусу у фекаліях пацієнта. Клінічне спостереження за хворими дітьми проводилося з моменту вступу до стаціонару і до закінчення стаціонарного лікування. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: вираженість синдрому інтоксикації, частота стільця і блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність і ступінь вираженості симптомів зневоднення.

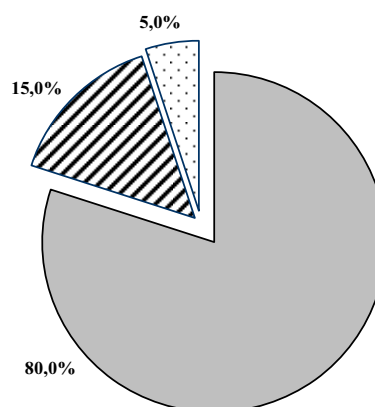
Лабораторні методи діагностики включали загальноклінічні аналізи крові і сечі в динаміці захворювання, визначення рівня глюкози капілярної крові, копрологічне дослідження. Для

виключення бактерійних діарей проводилися бактеріологічні дослідження калу.

Зміст ЛФ в ротоглотковій рідині і сироватці крові визначали за допомогою ІФА із специфічністю 100% і чутливістю 10 нг/мл. Математична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм "Statgraf". Достовірність відмінностей оцінювалася у випадках нормального розподілу статистичних даних за допомогою t-критерію Стьюдента і у випадках розподілу, відмінного від нормального, за допомогою критерію Манна-Уїтні.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За ступенем тяжкості ротавірусного гастроентериту обстежені хворі розподілились таким чином (рис).



■ середнього ступеня тяжкості ■ тяжкого ступеня тяжкості  
▨ легкого ступеня тяжкості

#### Розподіл хворих за ступенем тяжкості рота вірусного гастроентериту

При дослідженні концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей раннього віку, хворих на ротавірусний гастроентерит, встановлено, що в гострий період вона в середньому становила  $2510,4 \pm 238,1$  нг/мл, що у 3,4 разу більше здорових дітей того ж віку (згідно з даними В.В. Базарного, 2012 [1]) та зберігалася високою і в період реконвалесценції –  $2388,8 \pm 656,8$  нг/мл (у 3,2 разу більше здорових) (табл.). Підвищення відзначалось у більшості досліджуваних спостережень.

Отримані дані вказують на те, що розвиток ротавірусної інфекції супроводжується посиленням продукції ЛФ, яка не слабшає і до періоду реконвалесценції. Відомо, що взаємодія патоген-

асоційованих молекулярних структур (РАМР) інфекційних агентів з Toll-подібними рецепторами (TLR) епітеліоцитів і макрофагів активує продукцію хемокінів і адгезинів, що рекрутують у місці ураження циркулюючі нейтрофіли. Нейтрофіли є основними клітинами, які синтезують

ЛФ, накопичуючи його в цитоплазмі у вторинних гранулах. Лактоферин, що вивільнився з гранул, покидає нейтрофіли за допомогою механізму апарату Гольджи і проявляє виражену активність проти бактерій, вірусів, грибів і простих [10].

## Вміст ЛФ в ротоглотковій рідині та сироватці крові у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією (M±m)

| Показник                          | Гострий період ротавірусної інфекції | Період реконвалесценції ротавірусної інфекції | Здорові діти    |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| ЛФ у ротоглотковій рідині (нг/мл) | 2510,4±238,1                         | 2388,8±656,8                                  | 750,0±150,0 [1] |
| ЛФ у сироватці крові (нг/мл)      | 1187,1±281,2                         | 1107,1±307,0                                  | 547,5-700,1 [3] |

Лактоферин синтезується не лише нейтрофілами, але й епітеліальними клітинами підслизових залоз. В епітеліальних клітинах ЛФ не накопичується в цитоплазмі, і, вивільняючись з клітини, розташовується безпосередньо на апікальній зовнішній поверхні мембрани епітеліоцита. Ймовірно, підвищення рівня ЛФ в ротоглотковій рідині, що спостерігається під час вірусної інфекції у дітей, відбиває загальну захисну реакцію епітелію травного тракту.

Щодо концентрації ЛФ в сироватці крові у дітей під час гострого ротавірусного гастроентериту, то також в середньому спостерігалось підвищення, але менш виражене. Так, у гострий період та період реконвалесценції вміст приблизно в 1,5-2 рази перевищив здорових.

При вивченні взаємозв'язків концентрації ЛФ з тяжкістю ротавірусного гастроентериту встановлено такі кореляційні відношення: чим вище був вміст ЛФ в сироватці крові, тим тяжче перебігало захворювання ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ), що співпадає з даними деяких інших дослідників, які також встановили, що вміст ЛФ пов'язаний з тяжкістю перебігу ротавірусної інфекції. Зворотна залежність, при чому з високою тісністю кореляції, спостерігалась між концентрацією ЛФ

в ротоглотковому секреті та тяжкістю ротавірусної інфекції: чим вище був рівень концентрації ЛФ в ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легше перебігав ротавірусний гастроентерит у подальшому ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ), що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника. Згідно з літературними даними, щоденне призначення ЛФ щурам з експериментальною ротавірусною інфекцією зменшує вираженість гострого гастроентериту і модулює імунну відповідь проти патогена [12].

### ВИСНОВКИ

1. Розвиток ротавірусної інфекції у дітей супроводжується підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковому секреті в 3,4 разу та сироватці крові в 1,5-2 рази.
2. Перебіг ротавірусного гастроентериту залежить від рівня концентрації лактоферину: високий рівень концентрації ЛФ в ротоглотковому секреті на початку захворювання асоціюється з легким перебігом гастроентериту у дітей.
3. Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті можна використовувати як маркер тяжкості ротавірусного гастроентериту.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базарный В.В. Лактоферрин ротовой жидкости: клинико-диагностическое значение при патологии желудочно-кишечного тракта / В.В. Базарный // Новости "Вектор-Бест" – 2012. – № 1(63). – С. 12–13.
2. Мазанкова Л.Н. Ротавирусная инфекция у детей на современном этапе: клиника, диагностика, лечение / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 43–49.
3. Содержание лактоферрина сыворотки крови при вирусном гепатите А у детей / З.А. Хохлова,

- А.А. Сарыглар, О.Ф. Лыкова [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 2011. – № 3. – С. 14–16.
4. Actor J.K. Lactoferrin as a natural immune modulator / J.K. Actor, S.A. Hwang, M.L. Kruzel // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15, N 17. – P. 1956–1973.
5. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses / L. Seganti, A.M. Di Biase, M. Marchetti [et al.] // Biometals. – 2004. – Vol. 17, N 3. – P. 295–299.
6. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule / F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi

[et al.] // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16, N 8. – P. 6992-7018.

7. Ballard O. Human milk composition: nutrients and bioactive factors / O. Ballard, A.L. Morrow // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 60, N 1. – P. 49–74.

8. Beddek A.J. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria / A.J. Beddek, A.B. Schryvers // *Biometals*. – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 377–386.

9. Gifford J.L. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin / J.L. Gifford, H. Ishida, H.J. Vogel // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. e51026.

10. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of

rotavirus infection / F. Superti, R. Siciliano, B. Rega [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2001. – Vol. 1528, N 2-3. – P. 107–115.

11. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview / I.A. García-Montoya, T.S. Cendón, S. Arévalo-Gallegos [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1820, N 3. – P. 226–236.

12. Supplementing suckling rats with whey protein concentrate modulates the immune response and ameliorates rat rotavirus-induced diarrhea / F.J. Pérez-Cano, S. Marín-Gallén, M. Castell [et al.] // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138, N 12. – P. 2392–2398.

13. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view / H.J. Vogel // *Biochem. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 90, N 3. – P. 233–244.

## REFERENCES

1. Bazarniy VV. [Lactoferrin oral fluid: clinical and diagnostic value in the pathology of the gastrointestinal tract] *Novosty "Vector-Best"*. 2012;1(63):12-13. Russian.

2. Mazankova LN, Ilyina NO. [Rotavirus infection in children at the present stage: clinical features, diagnosis, treatment] *Voprosy prakticheskoy pedyatrii*. 2010;5(6):43-49. Russian

3. Hohlova ZA, Saryglar AA, Lykova OF. [Lactoferrin content of blood serum in viral hepatitis A in children] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostica*. 2011;3;14-16. Russian.

4. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(17):1956-73.

5. Seganti L, Di Biase AM, Marchetti M, Pietrantoni A, Tinari A, Superti F. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses. *Biometals*. 2004 Jun;17(3):295-9.

6. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011 Aug 16;16(8):6992-7018.

7. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74.

8. Beddek AJ, Schryvers AB. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria. *Biometals*. 2010;23(3):377-86.

9. Gifford JL, Ishida H, Vogel HJ. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin. *PLoS One*. 2012;7(12):e51026.

10. Superti F, Siciliano R, Rega B, Giansanti F, Valenti P, Antonini G. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1528(2-3):107-15.

11. García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(3):226-36.

12. Pérez-Cano FJ, Marín-Gallén S, Castell M, Rodríguez-Palmero M, Rivero M, Castellote C, Franch A. Supplementing suckling rats with whey protein concentrate modulates the immune response and ameliorates rat rotavirus-induced diarrhea. *J Nutr.* 2008;138(12):2392-8.

13. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):233-44.

Стаття надійшла до редакції  
25.04.2014

