

ТРЕФОИЛОВЫЕ ФАКТОРЫ — НОВЫЕ МАРКЕРЫ МУКОЗАЛЬНОГО БАРЬЕРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Шестопапов^{1,2,3}, А.С. Дворников¹, О.В. Борисенко¹, А.В. Тутельян^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью
Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме. Трефоилловые факторы представляют собой пептиды, содержащие структурный домен в виде листа клевера. Они синтезируются во многих органах: в различных отделах человеческого мозга (предполагается участие трефоилловых факторов в развитии и дифференциации нервной системы), в щитовидной железе, молочной железе, матке, предстательной железе, в конъюнктиве, в дыхательной системе, в слюнных железах, желчном пузыре, но в наибольшем количестве обнаруживаются на слизистой желудочно-кишечного тракта: TFF-1 — в желудке, TFF-2 — в желудке и в двенадцатиперстной кишке, TFF-3 — в кишечнике. Все большее число исследований говорит не только о широкой распространенности трефоилловых пептидов в организме, но также и об их важных регуляторных функциях. Трефоилловые факторы влияют на клеточную адгезию, усиливая способность к миграции эпителиальных клеток. Восстановление обратимо поврежденных структур эпителия — реституция — облегчается также за счет антиапоптотического действия трефоилловых пептидов (аноикс-резистентность). Проангиогенные свойства трефоилловых пептидов значительно выражены и могут способствовать ангиогенезу опухолей. Иммуномодулирующие свойства трефоилловых факторов заключаются во влиянии на экспрессию провоспалительных и защитных факторов (в том числе оксида азота, цитокинов, дефензинов). Взаимодействие трефоилловых факторов и муцина повышает вязкость слизи, что играет роль в защите слизистой оболочки против ulcerогенных агентов. В то же время повышение вязкости слизи в присутствии TFF-2 может быть фактором, ухудшающим течение бронхиальной астмы. Уровень экспрессии трефоилловых факторов связан с патогенезом воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Показано, что направленность изменений в уровне трефоилловых факторов может отличаться в зависимости от локализации и глубины поражения. Изменение экспрессии трефоилловых факторов играет важную роль в онкогенезе. Рак желудка и колоректальный рак сопровождается повышением экспрессии TFF-1. Содержание трефоилловых факторов связано со стадией развития опухоли, и привлекает внимание исследователей как диагностический показатель, характеризующий стадию, наличие метастазов и чувствительность к химиотерапии при гастроинтестинальном раке. Активно изучается роль трефоилловых факторов и при других злокачественных новообразованиях, в том числе при ретинобластоме, карциноме молочной

Адрес для переписки:

Шестопапов Александр Вячеславович
117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
ФГБУ НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Тел.: 8 (495) 287-65-70.
E-mail: al-shest@yandex.ru

Contacts:

Alexander V. Shestopalov
117997, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1,
Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology.
Phone: +7 (495) 287-65-70.
E-mail: al-shest@yandex.ru

Библиографическое описание:

Шестопапов А.В., Дворников А.С., Борисенко О.В., Тутельян А.В.
Трефоилловые факторы — новые маркеры мукозального барьера
желудочно-кишечного тракта // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1.
С. 39–46. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-39-46

Citation:

Shestopalov A.V., Dvornikov A.S., Borisenko O.V., Tutelyan A.V. Trefoil
factors — new markers of gastrointestinal mucosal barrier // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 1,
pp. 39–46. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-39-46

железы, карциноме щитовидной железы. Расширяющийся объем экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что треоиловые факторы могут рассматриваться как перспективные маркеры желудочно-кишечных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: треоиловые факторы, желудочно-кишечный тракт, муцин, воспаление, апоптоз, ангиогенез, онкогенез.

TREFOIL FACTORS — NEW MARKERS OF GASTROINTESTINAL MUCOSAL BARRIER

Shestopalov A.V.^{a,b,c}, Dvornikov A.S.^a, Borisenko O.V.^a, Tutelyan A.V.^{b,d}

^a Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

^c Center of the Strategic Planning, Moscow, Russian Federation

^d Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Customer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

Abstract. Trefoil factors (TFFs) are peptides containing a cloverleaf-like structure, which are synthesized in diverse organs including various regions of the human brain (presumably involved in nervous system development and differentiation), thyroid gland, mammary gland, uterus, prostate gland, conjunctiva, respiratory tract, salivary glands, and gall bladder, which peaks in diverse gastrointestinal tract mucosa: TFF-1 — in the stomach, TFF-2 — in the stomach and duodenum, and TFF-3 — in the gut. An increasing body of studies indicate not only about a widely distributed trefoil factors *in vivo* but also points at their important regulatory functions. In particular, TFFs affect cell adhesion by enhancing epithelial cell migration. Recovery of reversibly damaged epithelial structures called restitution is also facilitated due to TFF-related antiapoptotic effect (anoikis resistance). In contrast, TFF-mediated proangiogenic effects can promote tumor angiogenesis, whereas their immunomodulatory effects include an influence on expression of pro-inflammatory and defense factors (including nitric oxide, cytokines, and defensins). Moreover, TFFs interacting with mucin may increase mucus viscosity, thereby protecting the mucosal layers against ulcerogenic agents. However, bronchial asthma may be aggravated by elevating mucus viscosity in the respiratory tract due to TFF-2. In addition, TFF expression level is associated with pathogenesis of inflammatory diseases in the gastrointestinal tract. It was shown that modality of changes in TFF level might differ depending on anatomical location and severity of lesions. Changing TFF level plays an important role in oncogenesis. For instance, gastric and colorectal cancer is accompanied by upregulated TFF-1 expression. Importantly, TFF amount is considered as a diagnostic predictor due to being associated with carcinogenesis stage, metastasis as well as sensitivity to chemotherapy in gastrointestinal cancer. In addition, a role potentially played by TFFs in other malignancies including retinoblastoma, breast cancer, and thyroid carcinoma has been extensively examined. Thus, an expanding range of experimental and clinical data evidence that trefoil factors may be considered as a promising marker of gastrointestinal and oncology diseases.

Key words: trefoil factors, gastrointestinal tract, mucin, inflammation, apoptosis, angiogenesis, oncogenesis.

Семейство треоиловых факторов представляет собой группу пептидов, синтезирующихся и выделяющихся эпителием слизистых оболочек [51]. Общей их характеристикой является наличие структурного домена в форме листа клевера, который способствует устойчивости треоиловых факторов к протеолитической деградации [27]. Наибольшее количество треоиловых факторов обнаруживается на слизистой желудочно-кишечного тракта, но они также экспрессируются в слюнных железах, желчном пузыре, дыхательной системе, молочной железе, матке, предстательной железе, конъюнктиве, щитовидной железе, в нервной системе [12, 34].

У человека определены 3 разновидности треоиловых факторов: TFF-1 (или PS2), TFF-2 (или спазмолитический полипептид SP) и TFF-3 (или кишечный полипептид ITF) [38]. TFF-1 определяется, главным образом, в поверхностных клетках слизистого слоя желудка, преимущественно антрального отдела, в то время как

TFF-2 находится в слизи, которая вырабатывается как клетками слизистой желудка, так и железами двенадцатиперстной кишки — клетками Бруннера. Преимущественная локализация TFF-3 — тонкий и толстый кишечник, где этот треоиловый фактор вырабатывается бокаловидными клетками [4, 51] (табл. 1).

Эффекты треоиловых факторов многогранны (рис. 1).

Все 3 типа треоиловых факторов усиливают миграцию эпителиальных клеток, тем самым активно участвуя в механизме реституции [18]. Данный эффект TFF-пептидов основан на стимуляции образования комплексов E-кадгерин/ β -катенин в межклеточном веществе. Формирование межклеточных контактов в эпителиальном слое опосредуется E-кадгеринном, взаимодействие которого с β -катенином приводит к дестабилизации межклеточных связей и возможности миграции клеток. Однако индукция миграции клеток под влиянием TFF3 опосреду-

Таблица 1. Номенклатура и локализация трефоиловых факторов

Table 1. Trefoil factor nomenclature and anatomical location

Название Designation	Синонимы Synonyms	Локализация Anatomical location
TFF1	PS2	Желудок Stomach
TFF2	Спазмолитический полипептид SP Spasmolytic polypeptide SP	Желудок, 12-перстная кишка Stomach, duodenum
TFF3	Кишечный полипептид ITF Intestinal trefoil factor ITF	Тонкий и толстый кишечник Small and large intestine

ется также через MAP-киназу (МАРК) независимо от активности эпителиального ростового фактора (EGF-R), тогда как антиапоптотические свойства TFF3 зависят именно от активации EGF-R [29]. Следует заметить и тот факт, что стимулируемая TFF3-пептидом ассоциация E-кадгерина с α -катенином (который связывает E-кадгерин с актином цитоскелета) приводит к инвазии рака толстого кишечника в через серозную оболочку в брюшную полость [15]. Кроме того, TFF3 усиливает экспрессию матрикс-металлопротеиназы-9, повышая инвазивность неопухолевых фибробластов [10]. Таким образом, конститутивная активность гена TFF1 придает клеткам инвазивный фенотип, и гиперэкспрес-

сия TFF1, например, в язва-ассоциированных клеточных линиях (UACL) или в ситуации опухолевой прогрессии может иметь патофизиологическое значение, способствуя миграции и аутокринной стимуляции инвазивных свойств эпителиальных клеток [15, 40].

Влияние трефоиловых пептидов на пролиферацию и апоптоз

В первоначальных исследованиях указывалось, что TFF2 напрямую усиливает пролиферацию клеток толстого кишечника, что, однако, не подтвердилось в последующих экс-

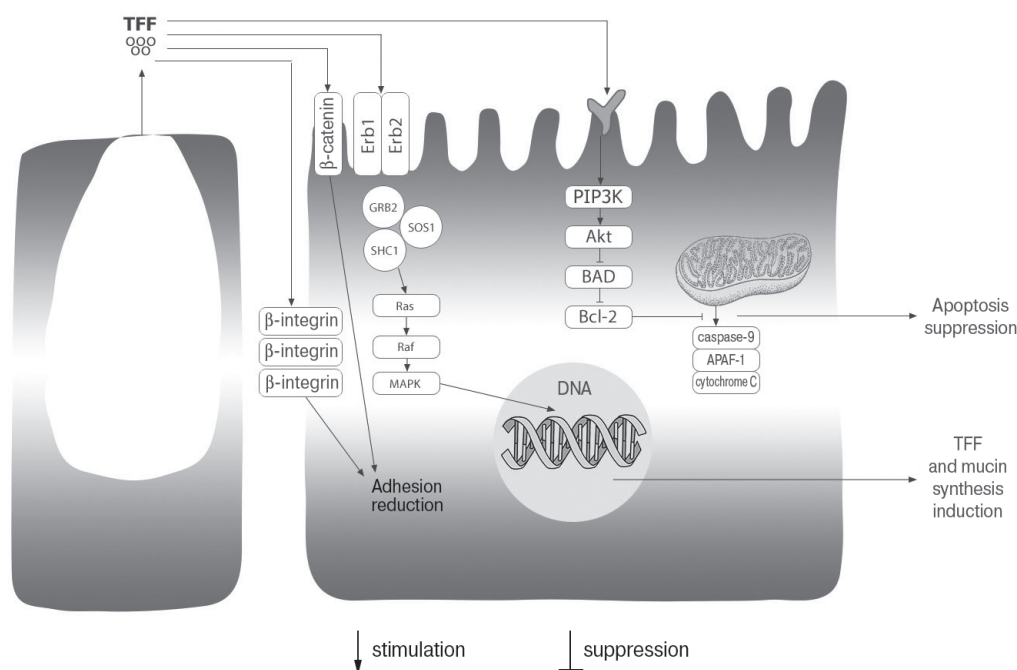


Рисунок 1. Влияние трефоиловых факторов на эпителиальные клетки кишечника. Эффекты, опосредованные взаимодействием с трефоиловых факторов с β -катенинами, интегринами, приводят к уменьшению клеточной адгезии. Одновременно происходит подавление апоптоза через фосфатидил-инозитол-3-киназный путь и усиление экспрессии защитных муцинов и самих трефоиловых факторов

Figure 1. Trefoil factor-triggered effect on intestinal epithelial cells. Interacting with β -catenins integrins, TFFs result in lowered cell adhesion simultaneously associated with suppressed apoptosis via phosphatidylinositol-3-kinase pathway and an upregulated mucin as well as trefoil factor expression

периментальных работах. Напротив, отмечено даже снижение пролиферации клеток желудочно-кишечного тракта под влиянием hTFF3 или TFF1 [8, 44]. В то же время антиапоптотический эффект треоиловых пептидов подтвержден неоднократно [8, 29].

Следует отметить, что антиапоптотическая устойчивость клетки является решающим фактором в отношении эпителиальной реституции — восстановления деятельности обратимо поврежденных структур, когда субстрат-зависимые клетки эпителия (anchorage-dependent epithelial cells) мигрируют в поврежденные области слизистой оболочки. В этих условиях, когда клетка не прикреплена к матриксу, она уязвима для апоптоза (аноиксис) [19]. Было установлено, что TFF3 оказывает выраженный антиапоптотический (аноиксис-резистентный) эффект на энтероциты через активацию NF-κB [11], эпидермальный фактор роста (EGF) [3], активацию Ras/МАПК и Jak/STAT3 сигнальных путей [31, 33].

Влияние треоиловых пептидов на ангиогенез

Все 3 типа TFF-пептида обладают выраженными проангиогенными свойствами, сопоставимыми по выраженности с эффектом сосудисто-эндотелиального ростового фактора (VEGF), и опосредуемыми COX2 и EGF-R сигнальными путями [41]. Экспрессия TFF3 в клетках карциномы желудка человека положительно коррелирует с усилением ангиогенеза в опухоли [13]. TFF3 также могут быть вовлечены в ангиогенез через гипоксия-индуцибельный транскрипционный фактор (HIF-1) [20].

Влияние треоиловых факторов на нервную систему

TFF1 и TFF3 экспрессируются в различных отделах человеческого мозга, хотя и в количествах значительно меньших, чем в слизистых оболочках [34]. Учитывая множественные эффекты треоиловых факторов на клеточную миграцию, пролиферацию, апоптоз и ангиогенез, а также паттерны их экспрессии, предполагается участие треоиловых факторов в развитии и дифференциации нервной системы [7].

Иммуномодулирующие свойства треоиловых пептидов

Результаты многих *in vivo* исследований показали, что терапевтические эффекты TFF-пептидов были связаны со снижением экспрессии провоспалительных молекул и таких медиаторов, как COX2 и iNOS. В большинстве из этих работ не уточняется, был ли этот эффект первичным или развивался вторично на фоне заживления повреждений слизистой оболочки [43, 47]. Тем не менее hTFF2 снижает липополисахарид-индуцированную экспрессию iNOS и продукцию NO в моноцитах [21]. Кроме того, TFF3 усиливает экспрессию фактора, ускоряющего деградацию комплемента (decay-accelerating factor, DAF), который защищает клетки против комплемент-опосредованного повреждения [5]. Противовоспалительные свойства TFF3 могут проявляться через функционирование транскрипционного фактора TWIST, который подавляет NF-κB [52]. Показано, что TFF3 из грудного молока способен регулировать

Таблица 2. Связь треоиловых факторов с воспалительными заболеваниями

Table 2. A link between trefoil factors and inflammatory diseases

Треоиловый фактор Trefoil factor	Заболевания Diseases	Характер изменений Expression level	Источник Reference
TFF1	Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory bowel disease	повышение upregulated	25
	Эрозивные гастродуодениты Erosive gastroduodenitis	повышение upregulated	2, 16
	Язвенная болезнь Gastric ulcer	повышение upregulated	4
TFF2	Эрозивные гастродуодениты Erosive gastroduodenitis	повышение upregulated	2
	Язвенная болезнь Gastric ulcer	повышение upregulated	4
TFF3	Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory bowel disease	снижение downregulated	25, 45
	Язвенная болезнь Gastric ulcer	повышение upregulated	4

продукцию цитокинов и дефензинов кишечными эпителиальными клетками через PAR-2 рецепторы [6].

Взаимодействие трефоиловых пептидов с муцином

Гипотеза, о том, что трефоиловые пептиды взаимодействуют с муцином, повышая тем самым барьерные свойства слизистой оболочки, базируется на результатах ряда исследований. Помимо ко-локализации клеток, продуцирующих TFF-пептиды и муцин, установлено также, что одни и те же факторы способны стимулировать секрецию и муцина, и TFF-пептидов [22]. Комбинация эффектов трефоиловых факторов и муцина усиливает защиту слизистой оболочки против ulcerогенных агентов, препятствует проникновению протонов через слизь и повышает ее вязкость [46].

В связи с вариациями структуры TFF-пептидов, в том числе формы и количества предполагаемых «муцин-связывающих карманов» [37] и числа цистеиновых остатков, вполне вероятно, что каждый трефоиловый фактор по-разному взаимодействует с муцином. Действительно, было установлено, что hTFF2 наиболее мощно увеличивает вязкость слизи в комбинации с препаратами муцина, в то время как эффект hTFF3 был заметно меньше. Кроме того, при инъекции грызунам TFF2, но не TFF3, увеличивалась вязкость желудочной слизи, и при экспериментальной модели астмы вдыхание TFF2, но не TFF3, ухудшало функциональные дыхательные пробы, вероятно, через повышение вязкости слизи респираторного тракта [23, 30].

Наиболее вязкая слизь (комбинация эффектов TFF2 и муцина) секретируется в желудке и верхнем отделе тонкого кишечника для защиты от соляной кислоты и пищеварительных ферментов, в то время как удаление бактерий из этих отделов ЖКТ менее важно.

Связь с заболеваниями

В последнее время найдена взаимосвязь между уровнем экспрессии трефоиловых факторов и наличием заболеваний ЖКТ (табл. 2).

В частности, показано снижение уровня сывороточного TFF-1 у детей с поверхностным гастродуоденитом, но повышение содержания TFF-1 и TFF-2 у детей с эрозивным гастродуоденитом [2]. Экспрессия TFF1 увеличивается в клетках слизистой желудка при инфицировании *H. pylori* [16]. Показана дисрегуляция в экспрессии TFF при воспалительных заболеваниях кишечника [3, 4, 25], а сывороточный уровень TFF-3 коррелирует с процессом заживления язв при язвенном колите с минимальной активностью, но не при лечении антителами против TNF α [45, 14].

Изменение экспрессии трефоиловых факторов играет важную роль в онкогенезе [9] (табл. 3).

Так, экспрессия TFF1 в тканях опухолей желудка снижена в сравнении с неопухоловой тканью [17]. Вместе с тем, экспрессия TFF1 повышена в ткани колоректальной карциномы в сравнении со слизистой толстой кишки, а уровень TFF1 в сыворотке больных колоректальной карциномой значительно выше, чем у здоровых лиц [28]. Ряд авторов пришли к заключению, что уровень TFF3 является чувствительным биомаркером стадии рака, наличия

Таблица 3. Связь трефоиловых факторов с онкологическими заболеваниями

Table 3. A link between trefoil factors and oncology diseases

Трефоиловый фактор Trefoil factor	Заболевания Diseases	Характер изменений Expression level	Источник Reference
TFF1	Рак желудка Gastric cancer	снижение downregulated	9
	Колоректальная карцинома Colorectal carcinoma	повышение upregulated	17
	Карцинома молочной железы Breast carcinoma	повышение upregulated	35
TFF3	Рак желудка Gastric cancer	повышение upregulated	49
	Карцинома щитовидной железы Thyroid carcinoma	повышение upregulated	50
	Карцинома эндометрия Endometrial carcinoma	повышение upregulated	36

метастазов, а также показателем чувствительности к химиотерапии при гастроинтестинальном раке [32, 49]. Установлено, что TFF1 может быть ранним маркером диагностики и характера течения карциномы груди [35], а TFF3 — карциномы щитовидной железы [50]. Показано усиление влияние экспрессии треоиловых факторов на клетки ретинобластомы [24].

Также показано участие TFF в патогенезе заболеваний легких [42, 48], гинекологических заболеваний [1, 26, 36], болезни Альцгеймера [39].

Заключение

Расширяющийся объем экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что треоиловые факторы, выполняя муцин-стабилизирующие, регенераторные, иммуномодулирующие функции, широко представлены в организме, вовлечены в патогенез заболеваний и могут рассматриваться как перспективные маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний.

Список литературы/References

1. Шестопапов А.В., Мирошниченко Ю.А., Рымашевский А.Н. Содержание муцинов (MUC 5 AC, MUC 6) и треоилового пептида-3 (TFF-3) в эндометрии и цервико-вагинальном секрете у женщин с физиологической беременностью // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 12, № 1. С. 104–106. [Shestopalov A.V., Miroshnichenko Yu.A., Rymashevsky A.N. The content of mucins (MUC 5 AC, MUC 6) and trefoil peptide-3 (TFF-3) in endometrium and cervico-vaginal secretion in women with physiological pregnancy. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 104–106. (In Russ.)]
2. Шестопапов А.В., Трофименко О.В., Шестопапова М.А. Уровень треоиловых пептидов (TFF-1 и TFF-2) у детей с хроническими гастродуоденитами // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 10, № 2. С. 363–366. [Shestopalov A.V., Trofimenko O.V., Shestopalova M.A. The level of trefoil peptides (TFF-1 and TFF-2) in children with chronic gastroduodenitis. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, vol. 10, no. 2, pp. 363–366. (In Russ.)]
3. Aamann L., Vestergaard E.M., Gronberg H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 12, pp. 3223–3230. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3223
4. Aihara E., Engevik K.A., Montrose M.H. Trefoil factor peptides and gastrointestinal function. *Ann. Rev. Physiol.*, 2017, vol. 79, pp. 357–380. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105447
5. Andoh A., Kinoshita K., Rosenberg I., Podolsky D.K. Intestinal Trefoil Factor Induces Decay-Accelerating Factor Expression and Enhances the Protective Activities Against Complement Activation in Intestinal Epithelial Cells. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, pp. 3887–3893. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3887
6. Barrera G.J., Tortolero G.S. Trefoil factor 3 (TFF3) from human breast milk activates PAR-2 receptors, of the intestinal epithelial cells HT-29, regulating cytokines and defensins. *Bratislavské Lekárske Listy*, 2016, vol. 117, no. 6, pp. 332–339.
7. Belovari T., Bijelić N., Tolušić Levak M., Baus Lončar M. Trefoil factor family peptides TFF1 and TFF3 in the nervous tissue of developing mouse embryo. *Bosn. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 33–37. doi: 10.17305/bjms.2015.251
8. Bossenmeyer-Pouricé C., Kannan R., Ribieras S., Wendling C., Stoll I., Thim L., Tomasetto C., Rio M.C. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J. Cell. Biol.*, 2002, vol. 157, pp. 761–770. doi: 10.1083/jcb200108056
9. Busch M., Dünker N. Trefoil factor family peptides—friends or foes? *Biomol. Concepts*, 2015, vol. 6, no. 5–6, pp. 343–359. doi: 10.1515/bmc-2015-0020
10. Chan V.Y., Chan M.W., Leung W.K., Sung J.J., Chan F.K. Intestinal trefoil factor promotes invasion in non-tumorigenic Rat-2 fibroblast cell. *Regul. Pept.*, 2005, vol. 127, pp. 87–94. doi: 10.1016/j.regpep.2004.10.016
11. Chen Y.H., Lu Y., De Plaen I.G., Wang L.Y., Tan X.D. Transcription factor NF-kappaB signals antiaoinic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, vol. 274, pp. 576–582. doi: 10.1006/bbrc.2000.3176
12. Choudhary A., Smitha C.N., Suresh D.K. Trefoils: an unexplored natural protective shield of oral cavity. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.*, 2015, vol. 5, no 3, pp. 226–231. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.06.009
13. Dhar D.K., Wang T.C., Tabara H., Tonomoto Y., Maruyama R., Tachibana M., Kubota H., Naqasue N. Expression of trefoil factor family members correlates with patient prognosis and neoangiogenesis. *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, pp. 6472–6478. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0671
14. Eder P., Stawczyk-Eder K., Korybalska K., Czepulis N., Luczak J., Lykowska-Szuber L., Krela-Kazmierczak I., Linke K., Witowski J. Trefoil factor-3 is not a useful marker of mucosal healing in Crohn's disease treated with anti-TNF- α antibodies. *World J. Gastroenterol.*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 135–140. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.135
15. Emami S., Le Floch M., Bruyneel E., Thim L., May F., Westley B., Rio M., Mareel M., Gespach C. Induction of scattering and cellular invasion by trefoil peptides in src- and RhoA-transformed kidney and colonic epithelial. *FASEB J.*, 2001, vol. 15, pp. 351–361. doi: 10.1096/fj.00-0355com
16. Esposito R., Morello S., Villahu M., Eletto D., Porta A., Tosco A. Gastric TFF1 expression from acute to chronic Helicobacter infection. *Front Cell Infect. Microbiol.*, 2017, vol. 7, pp. 434. doi: 10.3389/fcimb.2017.00434
17. Feng G., Zhang Y., Yuan H., Bai R., Zheng J., Zhang J., Song M. DNA methylation of trefoil factor 1 (TFF1) is associated with the tumorigenesis of gastric carcinoma. *Mol. Med. Rep.*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 109–117. doi: 10.3892/mmr.2013.1772
18. Fitzgerald A.J., Pu M., Marchbank T., Westley B.R., May F.E., Boyle J., Yadollahi-Farsani M., Ghosh S., Playford R.J. Synergistic effects of systemic trefoil factor family 1 (TFF1) peptide and epidermal growth factor in a rat model of colitis. *Peptides*, 2004, vol. 25, pp. 793–801. doi: 10.1016/j.peptides.2003.12.022
19. Frisch S.M., Sreaton R.A. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2001, vol. 13, pp. 555–562.

20. Furuta G.T., Turner J.R., Taylor C.T., Hershberg R.M., Comerford K., Narravula S., Podolsky D.K., Colgan S.P. Hypoxia-inducible factor 1-dependent induction of intestinal trefoil factor protects barrier function during hypoxia. *J. Exp. Med.*, 2001, vol. 193, pp. 1027–1034.
21. Giraud A.S., Pereira P.M., Thim L., Parker L.M., Judd L.M. TFF-2 inhibits iNOS/NO in monocytes, and nitrated protein in healing colon after colitis. *Peptides*, 2004, vol. 25, no. 5, pp. 803–809. doi: 10.1016/j.peptides.2004.01.019
22. Gouyer V., Wiede A., Buisine M.P. Dekeyser S., Moreau O., Lesuffleur T., Hoffman W., Huet G. Specific secretion of gel-forming mucins and TFF peptides in HT-29 cells of mucin-secreting phenotype. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, vol. 1539, pp. 71–84.
23. Greeley M.A., Van Winkle L.S., Edwards P.C. Plopper C.G. Airway trefoil factor expression during naphthalene injury and repair. *Toxicol. Sci.*, 2010, vol. 113, no. 2, pp. 453–467. doi: 10.1093/toxsci/kfp268
24. Große-Kreul J., Busch M., Winter C., Pikos S., Stephan H., Dünker N. Forced trefoil factor family peptide 3 (TFF3) expression reduces growth, viability, and tumorigenicity of human retinoblastoma cell lines. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, pp. e0163025. doi: 10.1371/journal.pone.0163025
25. Hensel K.O., Boland V., Postberg J., Zilbauer M., Heuschkel R., Vogel S., Gödde D., Wirth S., Jenke A.C. Differential expression of mucosal trefoil factors and mucins in pediatric inflammatory bowel diseases. *Sci. Rep.*, 2014, vol. 4, pp. 7343. doi: 10.1038/srep07343
26. Henze D., Doecke W.D., Hornung D., Aqueousop I., von Ahsen O., Machens K., Schmitz A.A., Gashaw I. Endometriosis leads to an increased trefoil factor 3 concentration in the peritoneal cavity but does not alter systemic levels. *Reprod. Sci.*, 2017, vol. 24, no. 2, pp. 258–267. doi: 10.1177/1933719116653676
27. Hoffmann W., Jagla W., Wiede A. Molecular medicine of TFF-peptides: from gut to brain. *Histol. Histopathol.*, 2001, vol. 16, no. 1, pp. 319–334.
28. Huang Y.G., Li Y.F., Pan B.L., Wang L.P., Zhang Y., Lee W.H., Zhang Y. Trefoil Factor 1 gene alterations and expression in colorectal carcinomas. *Tumori*, 2013, vol. 99, no. 6, pp. 702–707. doi: 10.1177/030089161309900610
29. Kinoshita K., Taupin D.R., Itoh H., Podolsky D.K. Distinct pathways of cell migration and antiapoptotic response to epithelial injury: structure-function analysis of human intestinal trefoil factor. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, vol. 20, pp. 4680–4690.
30. Kjellef S., Nexø E., Thim L., Poulsen S.S. Systemically administered trefoil factors are secreted into the gastric lumen and increase the viscosity of gastric contents. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 149, pp. 92–99. doi: 10.1038/sj.bjp.0706840
31. Le J., Zhang D.Y., Zhao Y., Qui W., Wang P., Sun Y. ITF promotes migration of intestinal epithelial cells through crosstalk between the ERK and JAK/STAT3 pathways. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 33014. doi: 10.1038/srep33014
32. Li Q., Wang K., Su C., Fang J. Serum trefoil factor 3 as a protein biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 440–445. doi: 10.1177/1533034616674323
33. Lin N., Xu L.F., Sun M. The protective effect of trefoil factor 3 on the intestinal tight junction barrier is mediated by toll-like receptor 2 via a PI3K/Akt dependent mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013, vol. 440, no. 1, pp. 143–149. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.049
34. Madsen J., Nielsen O., Tornøe I., Thim L., Holmskov U. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J. Histochem. Cytochem.*, 2007, vol. 55, pp. 505–513. doi: 10.1369/jhc.6A7100.2007
35. Markičević M., Džodić R., Buta M., Kanjer K., Mandušić V., Nešković-Konstantinović Z., Nikolić-Vukosavljević D. Trefoil factor 1 in early breast carcinoma: a potential indicator of clinical outcome during the first 3 years of follow-up. *Int. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 11, no. 7, pp. 663–673. doi: 10.7150/ijms.8194
36. Mhaweche-Fauceglia P., Wang D., Samrao D., Liu S., DuPont N.C., Pejovic T. Trefoil factor family 3 (TFF3) expression and interaction with estrogen receptor (ER) in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2013, vol. 130, no. 1, pp. 174–180. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.030
37. Muskett F.W., May F.E., Westley B.R., Feeney J. Solution structure of the disulfide-linked dimer of human intestinal trefoil factor (TFF3): the intermolecular orientation and interactions are markedly different from those of other dimeric trefoil proteins. *Biochemistry*, 2003, vol. 42, pp. 15139–15147. doi: 10.1021/bi030182k
38. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., Calatayud S., Esplugues J.V., Barrachina 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, no. 1, pp. 136–145. doi: 10.1096/fj.09-137489
39. Paterson R.W., Barlett J.W., Blennow K., Fox N.C., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Shaw L.M., Trojanowski J.Q., Zetterberg H., Schott J.M. Cerebrospinal fluid markers including trefoil factor 3 are associated with neurodegeneration in amyloid-positive individuals. *Transl. Psychiatry*, 2014, vol. 4, no. 7, pp. e419. doi: 10.1038/tp.2014.58
40. Rodrigues S., Nguyen Q.D., Faivre S., Bruyneel E., Thim L., Westley B., May F., Flatau G., Mareel M., Gespach C., Emami S. Activation of cellular invasion by trefoil peptides and src is mediated by cyclooxygenase- and thromboxane A2 receptor-dependent signaling pathways. *FASEB J.*, 2001, vol. 15, pp. 1517–1528.
41. Rodrigues S., Van Aken E., Van Boclaer S., Attoub S., Nguyen Q.D., Bruyneel E., Westley B.R., May F.E., Thim L., Mareel M., Gespach C., Emami S. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J.*, 2003, vol. 17, pp. 7–16. doi: 10.1096/fj.02-0201com
42. Royce S.G., Lim C., Muljadi R.C., Samuel C.S., Verweris K., Karagiannis T.C., Giraud A.S., Tang M.L. Trefoil factor-2 reverses airway remodeling changes in allergic airways disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 135–144. doi: 10.1165/rcmb.2011-0320OC
43. Soriano-Izquierdo A., Gironella M., Massaguer A., May F.E., Salas A., Sans M., Poulson R., Thim L., Piqué J.M., Panés J. Trefoil peptide TFF2 treatment reduces VCAM-1 expression and leukocyte recruitment in experimental intestinal inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, vol. 75, pp. 214–223. doi: 10.1189/jlb.0803396
44. Soutto M., Peng D., Katcha A., Chen Z., Piazuelo M.B., Washington M.K., Belkhir A., Correa P., El-Rifai W. Activation of β -catenin signalling by TFF1 loss promotes cell proliferation and gastric tumorigenesis. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 7, pp. 1028–1039. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307191

45. Srivastava S., Kedia S., Kumar S., Pratap Mouli V., Dhingra R., Sachdev V., Tiwari V., Kurrey L., Pradhan R., Ahuja V. Serum trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity. *J. Crohns Colitis*, 2015, vol. 9, no. 7, pp. 575–579. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv075
46. Thim L., Madsen F., Poulsen S.S. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002, vol. 32, pp. 519–527.
47. Vandenbroucke K., Hans W., Van Huysse J., Neiryck S., Demetter P., Remaut E., Rottiers P., Steidler L. Active delivery of trefoil factors *Lactococcus lactis* prevents and by genetically modified heals acute colitis in mice. *Gastroenterology*, 2004, vol. 127, pp. 502–513.
48. Wiils-Karp M., Rani R., Dienger K., Lewkowich I., Fox J.G., Perkins C., Lewis L., Finkelman F.D., Smith D.E., Bryce P.J., Kurt-Jones E.A., Wang T.C., Sivaprasad U., Hershey G.K., Herbert D.R. Trefoil factor 2 rapidly induces interleukin 33 to promote type 2 immunity during allergic asthma and hookworm infection. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no 3, pp. 607–622. doi: 10.1084/jem.20110079
49. Xiao L., Liu Y.P., Xiao C.X., Ren J.L., Guleng B. Serum TFF3 may be a pharmacodynamic marker of responses to chemotherapy in gastrointestinal cancers. *BMC Clin. Pathol.*, 2014, vol. 14, pp. 26. doi: 10.1186/1472-6890-14-26
50. Xue G., Huang J., Zhang H., Zhang W., Wu J., Shang X. The expression and significance of trefoil factor 3 and SDF-1/CXCR4 biological axis in papillary thyroid carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, vol. 28, pp. 108–112.
51. Xue L., Aihara E., Wang T.C., Montrose M.H. Trefoil factor 2 requires Na/H exchanger 2 activity to enhance mouse gastric epithelial repair. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 44, pp. 38375–38382. doi: 10.1074/jbc.M111.268219
52. Zhu Y.Q., Tan X.D. TFF3 modulates NF-kappaB and a novel negative regulatory molecule of NF- kappa B in intestinal epithelial cells via a mechanism distinct from TNF- α . *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005, vol. 289, pp. C1085–C1093. doi: 10.1152/ajpcell.00185.200

Авторы:

Шестопалов А.В., д.м.н., профессор, зам. директора Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия; зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет (ФГБОУ ВО РНИМУ) имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; профессор ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью (ФГБУ ЦСП) МЗ РФ, Москва, Россия;

Дворников А.С., д.м.н., декан лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;

Борисенко О.В., к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;

Тутельян А.В., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии и лабораторией молекулярной визуализации ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия; зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Shestopalov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Vice Director of the High School of Molecular and Experimental Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Professor of the Center of the Strategic Planning, Moscow, Russian Federation;

Dvornikov A.S., PhD, MD (Medicine), Dean of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Borisenko O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Tutelyan A.V., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Visualization, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory of Infections Associated with the Provision of Medical Care, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Customer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 18.05.2018
Отправлена на доработку 13.03.2019
Принята к печати 15.03.2019

Received 18.05.2018
Revision received 13.03.2019
Accepted 15.03.2019