

## Иммунный статус и функциональное состояние лимфоцитов при различных клинических вариантах задержки физического развития детей и подростков как результат иммуноэндокринной взаимосвязи

Саприна Т.В., Кравец Е.Б., Огородова Л.М.

## Immune and functional states of lymphocytes in different clinical variants of physical growth and development retardation at children and teenagers as a result of immune-endocrine correlation

Saprina T.V., Kravets Ye.B., Ogorodova L.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Саприна Т.В., Кравец Е.Б., Огородова Л.М.

Для изучения гормонально-иммунологических взаимосвязей выбрана клиническая модель, включающая два варианта (соматотропная недостаточность и конституциональная задержка роста и пубертата) задержки физического развития у детей и подростков. Показано, что иммунологические изменения при этих вариантах низкорослости носят разнонаправленный характер, что отражает гормональные влияния на параметры иммунитета.

**Ключевые слова:** соматотропная недостаточность, конституциональная задержка роста и пубертата, низкорослость, иммунная система, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 $\beta$ , дети.

For the study of hormonal-immunologic correlation a clinical model has been chosen that included two variants (somatotrophic deficiency and constitutional growth and pubertate inhibition) of physical growth and development retardation at children and teenagers. It has been revealed that immunologic changes under these dwarfism variants were of different character that reflected the hormonal effects on immunity parameters.

**Key words:** somatotrophic deficiency, constitutional growth and pubertate inhibition, dwarfism, immune system, tumor necrosis factor, interleukin-1 $\beta$ , children.

УДК 616-053.2:612.017.1:612.112.94

### Введение

В процессе изучения патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет, рассеянный склероз, диффузный токсический зоб, системная красная волчанка) выявлены многочисленные примеры нейроиммуноэндокринных взаимодействий [5]. Существует много примеров тесных взаимосвязей нейроэндокринной и иммунной систем в различные периоды жизни и при различных физиологических состояниях. Так, например, известно, что с возрастом снижаются реакции иммунной защиты и параллельно снижается активность гормона роста [8, 13]. Сходным

образом при физиологических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы, например при беременности, снижается секреция пролактина, окситоцина и повышается секреция половых стероидов — эстрогенов, прогестерона. После родов на фоне падения уровня стероидных гормонов вновь активизируется иммунная система, возрастает секреция пролактина и окситоцина [4]. Снижение функции иммунной защиты с возрастом совпадает с повышением секреции АКТГ [13].

Обнаружено большое сходство в организации и функционировании нервной и иммунной сис-

тем. Если раньше упоминалось о том, что нейроны, сохраняя специфическую организацию и функцию (генерирование и распространение нервных импульсов), могут одновременно функционировать как эндокринные клетки, то позже были установлены аналогичные свойства и для клеток иммунной системы. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы [6, 14], а также синтезировать некоторые эволюционно древние (консервативные) пептиды [14]. В их ряду заслуживают упоминания нейропептиды, тахикинины, инсулиноподобные факторы роста, проопиомеланокортин, дериватом которого является АКТГ, и, наконец, гормон роста и пролактин, рецепторы которых относятся к большому семейству гемопозитиновых рецепторов [10, 15].

Огромное внимание уделяется исследователями возможному применению гормонов при различных состояниях и заболеваниях. В том числе активно исследуется роль наиболее древних нейропептидов — пролактина и соматотропина — в регуляции различных иммунных функций, а следовательно, и их роль в развитии патологических состояний, например при аутоиммунной патологии [4, 11, 14]. Роль гиперпролактинемии доказана в патогенезе большинства аутоиммунных заболеваний [17]. Несмотря на многочисленные исследования, показавшие, что гормон роста (соматотропин) прямо или опосредованно через систему инсулиноподобных факторов роста (ИФР-I и ИФР-II) вовлечен практически во все фазы пролиферации и дифференцировки большинства субпопуляций лимфоцитов [2, 3, 6, 9, 10, 12, 15, 16], дефицит его не приводит к клинически выраженной иммунной недостаточности [18]. Тем не менее многими исследователями подчеркивается необходимость более детального изучения роли соматотропина при различных физиологических и патологических состояниях с целью расширения наших представлений об иммуноэндокринных взаимосвязях и возможности более широкого терапевтического применения соматотропина.

Цель работы — изучить клеточные факторы иммунитета и функциональную активность лимфоцитов как модель иммуноэндокринных взаимодействий при соматотропной недостаточности (СТН) и конституциональной задержке роста и пубертата (КЗРП) у детей и подростков.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 38 детей (из них 84% — мальчики, 16% — девочки) с соматотропной недостаточностью (СТН), средний возраст исследуемых составил  $15,6 \pm 3,2$  года. Группа формировалась с 1999 г. на базе МЛПУ «Детская больница < 1 > г. Томска в организованном подразделении «Школа роста».

Всем детям с СТН, включенным в исследование, проведено комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее изучение особенностей анамнеза, антропометрических данных, исследование гормонального профиля (стимуляционные пробы с изучением выброса гормона роста (ГР), ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона) и проведение МРТ-исследования, позволяющего выявить anomalies строения гипоталамо-гипофизарной области.

Диагноз СТН поставлен на основании клинко-функциональных показателей: характерных ауксологических изменений (выраженная низкорослость — степень стандартного отклонения роста (SDS роста) меньше 2,0 с сохранением правильных пропорций тела, высокий тембр голоса, «кукольное лицо», микрогениализм, склонность к гипогликемии, задержка костного созревания более 2—3 лет), а также по результатам двух последовательных стимуляционных проб с клофелином (0,15 мг/м<sup>2</sup> перорально) и инсулином (0,1 ЕД/кг внутривенно). Диагностически значимым для установления тотального дефицита ГР у детей принят выброс ГР в ответ на стимуляцию менее 7 нг/мл, частичного дефицита ГР — менее 10 нг/мл. Все дети с СТН, включенные в исследование, находились в состоянии эутиреоза, подтвержденного клинически и лабораторно (иссле-

дование тиреотропного гормона, свободного тироксина и трийодтиронина).

В группу сравнения вошли 40 детей (из них 68,7% — мальчики, 31,3% — девочки) с конституциональной задержкой роста и пубертата (КЗРП), средний возраст исследуемых составил  $12,0 \pm 2,5$  года. Диагноз был поставлен на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных: умеренное отставание в росте и темпах оссификации, связанное с отсроченным вступлением детей в пубертат, аналогичный вариант развития у одного или обоих родителей ребенка, уровень секреции ГР в ответ на стимуляцию в двух последовательных пробах более 10 нг/мл.

Пациенты из двух групп были сопоставимы по уровню физического развития (SDS роста) и доли детей, вступивших в пубертат (табл. 1).

В контрольную группу вошли 20 детей и подростков (средний возраст —  $15,2 \pm 2,0$  года, 60% — мальчики, 40% — девочки) со средними показателями физического развития, соответствующими признаками биологической зрелости для своего пола и возраста, без хронических заболеваний и не имеющие острых заболеваний в последние 2 мес.

Таблица 1

Ауксологическая характеристика основной группы (СТН) и группы сравнения (КЗРП), ( $M \pm s$ )

Признаки	СТН ( $n = 38$ )	КЗРП, ( $n = 40$ )	Уровень статистической значимости
Хронологический возраст (ХВ), лет	$15,6 \pm 3,2$	$12,0 \pm 2,5$	$p < 0,001$
Костный возраст (КВ), лет	$12,7 \pm 2,8$	$9,6 \pm 3,2$	$p < 0,001$
Индекс оссификации, КВ/ХВ	$0,82 \pm 0,14$	$0,79 \pm 0,18$	$p = 0,56$
SDS роста	$-2,3 \pm 1,2$	$-2,4 \pm 1,1$	$p = 0,62$
Пубертат			
препубертатные, %	45,2	56,3	$p = 0,47$
в пубертате, %	54,8	43,7	
Индекс массы тела (ИМТ), $кг/м^2$	$18,1 \pm 2,4$	$16,0 \pm 1,6$	$p = 0,003$
Средний выброс ГР, нг/мл	$2,8 \pm 2,1$	$11,9 \pm 5,1$	$p < 0,001$
Максимальный выброс ГР, нг/мл	$4,8 \pm 3,4$	$21,5 \pm 8,3$	$p < 0,001$

Пациенты из трех групп были сопоставимы:

— по возрасту (группа детей с СТН —  $15,6 \pm 3,2$  года и контрольная группа —  $15,2 \pm 2,0$  года,  $p = 0,98$ );

— по степени задержки роста — группа детей с СТН [SDS роста —  $(-2,3 \pm 1,2)$  года] с группой детей с КЗРП [SDS роста —  $(-2,4 \pm 1,1)$  года,  $p = 0,62$ ];

— по количеству детей, вступивших в пубертат, — 55 и 44% (СТН и КЗРП соответственно,  $p = 0,47$ ) и 69% (контрольная группа).

Материалом для исследования служила венозная и капиллярная кровь. Мононуклеары выделяли из гепаринизированной крови (20 МЕ/мл), которую разводили в 2 раза 0,9%-м раствором NaCl. Выделение клеток проводили методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл/верографин ( $1,077 г/см^3$ ). Жизнеспособность клеток определялась методом окрашивания 0,06%-м трипановым синим (число окрашенных, погибших клеток не должно превышать 5—7%).

Определялись показатели клеточного иммунитета методом лимфоцитотоксического теста (ЛЦТТ) со стандартной панелью (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+) моноклональных антител (МкАТ) фирмы «Сорбент» (г. Москва). К МкАТ каждой специфичности в объеме 1 мкл на лунку в 2 параллелях добавляли взвесь лимфоцитов в объеме 1 мкл и инкубировали 40 мин при 20 °С, затем в каждую лунку вносили по 5 мкл кроличье-го комплемента. Инкубация проводилась в течение 60 мин при 20 °С. Для окрашивания клеток в каждую лунку вносили по 2 мкл 2%-го раствора метиленового синего, через 2 мин проводили фиксацию 5 мкл 17%-го раствора формалина. Результаты реакции оценивали с помощью светового микроскопа при 150-кратном увеличении. Количество специфически прореагировавших лимфоцитов (окрашенных) для каждой субпопуляции подсчитывали в 2 параллелях, не менее 100 клеток в каждой, определяли среднее значение, выраженное в процентах к числу подсчитанных клеток. Абсолютное количество клеток в 1 мл подсчитывали, используя данные клинического анализа крови.

Для оценки функциональной активности лимфоцитов проводилась стандартная реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) — спонтанная и стимулированная фитогемагглютинином (ФГА). Флаконы, содержащие 1 мл взвеси лимфо-

цитов без ФГА и с 0,1 мл ФГА, инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 72 ч. При подсчете индекса стимуляции (процента бластной трансформации) учитывали сумму бластов и переходных форм из расчета на 100 клеток. Супернатант исследовался на содержание фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  методом иммуноферментного анализа с тест-системами фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента (при нормальном законе распределения признаков), *U*-критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm s$ , где  $M$  — среднее значение,  $s$  — квадратичное отклонение. Различия между показателями групп считались достоверными на уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В результате проведенного комплексного обследования пациенты с СТН были разделены на следующие группы.

1. В соответствии с генезом СТН:

— органическая СТН — у 41,9% пациентов, у которых при проведении МРТ головного мозга выявлены различные аномалии строения гипота-

ламо-гипофизарной области (синдром пустого турецкого седла, гипоплазия гипофиза, разрыв гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза),

— идиопатическая СТН — у 58,1% пациентов с СТН.

2. В зависимости от вида гипофизарной недостаточности:

— изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) — 61,3% пациентов,

— множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) — 38,79%.

3. В зависимости от максимального выброса ГР в ответ на стимуляцию:

— тотальный дефицит ГР — у 64,5% детей,

— частичный дефицит ГР — у 35,5% детей.

Ауксологическая характеристика и ответ на стимуляционные пробы в двух группах представлены в табл. 1.

При сравнении данных гемограммы в трех группах было отмечено, что при СТН статистически значимым было снижение количества лейкоцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой. За счет более высокого относительного лимфоцитоза при СТН и КЗРП (43,5 и 39,8% соответственно,  $p = 0,01$ ) абсолютное количество лимфоцитов не отличалось от контрольных значений (табл. 2).

Таблица 2

Иммунограмма при СТН, КЗРП и в контрольной группе, ( $M \pm s$ )

Показатели	СТН ( $n = 40$ )	КЗРП ( $n = 40$ )	Контрольная группа ( $n = 20$ )	Уровень статистической значимости
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$5,6 \pm 1,2$	$6,5 \pm 2,6$	$7,6 \pm 1,9$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,14$ $p_3 = 0,17$
Лимфоциты, %	$43,5 \pm 11,5$	$39,8 \pm 12,3$	$34,3 \pm 12,3$	$p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,32$ $p_3 = 0,17$
Лимфоциты, $\cdot 10^6/\text{л}$	$2386,0 \pm 686,9$	$2507,5 \pm 1287,7$	$2635,0 \pm 987,3$	$p_1 = 0,34$ $p_2 = 0,68$ $p_3 = 0,76$
CD3+, %	$38,7 \pm 8,9$	$47,1 \pm 15,0$	$51,3 \pm 10,4$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,26$
CD3+, $\cdot 10^6/\text{л}$	$910,3 \pm 285,3$	$1128,7 \pm 530,8$	$1354,6 \pm 331,0$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,09$
CD4+, %	$16,0 \pm 7,8$	$21,2 \pm 7,7$	$35,0 \pm 10,1$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$ $p_3 < 0,001$
CD4+, $\cdot 10^6/\text{л}$	$379,2 \pm 206,1$	$531,9 \pm 340,4$	$922,2 \pm 261,4$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$

				$p_3 < 0,001$
CD8+, %	$25,7 \pm 8,7$	$25,3 \pm 12,7$	$22,0 \pm 8,3$	$p_1 = 0,12$ $p_2 = 0,88$ $p_3 = 0,29$
CD8+, · 10 <sup>6</sup> /л	$603,2 \pm 227,9$	$599,0 \pm 325,4$	$592,6 \pm 160,4$	$p_1 = 0,85$ $p_2 = 0,95$ $p_3 = 0,93$
CD16+, %	$13,9 \pm 10,3$	$19,9 \pm 7,6$	$19,6 \pm 5,7$	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,87$
CD16+, · 10 <sup>6</sup> /л	$320,7 \pm 261,3$	$509,4 \pm 332,5$	$516,9 \pm 471,2$	$p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,94$
CD72+, %	$15,1 \pm 7,7$	$34,7 \pm 15,6$	$18,3 \pm 14,9$	$p_1 = 0,28$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
CD72+, · 10 <sup>6</sup> /л	$352,4 \pm 218,9$	$818,0 \pm 440,7$	$482,1 \pm 258,4$	$p_1 = 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,003$
CD4+/CD8+	$0,8 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,4$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание. Уровень статистической значимости:  $p_1$  — между СТН и контролем;  $p_2$  — между СТН и КЗРП;  $p_3$  — между КЗРП и контролем.

Анализ данных иммунограммы показал, что относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов при СТН значимо ниже, чем в контрольной группе и в группе детей с КЗРП. Однако в отношении CD8+-лимфоцитов (эффektorов/цитотоксических) и CD72+ (В-лимфоциты) имела место отличительная особенность — эти субпопуляции оказались при СТН на уровне контрольных значений.

В отношении абсолютного количества лимфоцитов изучаемых субпопуляций отмечено статистически значимое снижение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов и натуральных киллеров. В группе детей с КЗРП регистрировалось статистически значимое повышение В-лимфоцитов и снижение уровня CD4+-лимфоцитов (см. табл. 2). Отмеченные особенности привели к отчетливому снижению соотношения CD4+/CD8+, максимально выраженному в группе детей с СТН.

В РБТЛ выявляется важное свойство лимфоцитов трансформироваться в активные лимфоциты. Индекс стимуляции отражает уровень функциональной активности лимфоцитов в преактивированном состоянии и способность увеличивать активность лимфоцитов в ответ на стимуляцию. Получены значимые различия между показателями РБТЛ в трех группах (табл. 3). Количество трансформированных в blasts лим-

фоцитов без стимуляции ФГА при СТН оказалось достоверно выше (8,4%), чем в группе сравнения (6,6%) и в контрольной группе (5,5%,  $p = 0,03$ ). Это, вероятно, указывает на исходную напряженность защитных иммунных механизмов. И, напротив, стимуляция ФГА при СТН демонстрирует значимо более низкий уровень трансформированных в blasts клеток, чем при КЗРП, что указывает на снижение резервных возможностей лимфоцитарного роста. В группе детей и подростков с КЗРП количество blasts при стимуляции ФГА оказалось выше, чем в контрольной группе, и составило 88 и 80% соответственно ( $p = 0,005$ ).

Интересные результаты получены в отношении продукции лимфоцитами TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (табл. 3). Только в группе детей с СТН зарегистрировано преобладание спонтанной продукции над стимулированной в несколько раз, что можно охарактеризовать как «извращенный, инвертированный» тип секреции. Стимулированная ФГА продукция лимфоцитами TNF- $\alpha$  оказалась ниже, чем при КЗРП и в контрольной группе, а стимулированная продукция IL-1 $\beta$ , несмотря на то, что была ниже спонтанной, все же в десятки раз превышала соответствующие показатели при КЗРП и в контроле (рис. 1 и 2). Не было получено достоверных различий между субпопуляционным составом лимфоцитов, показателями РБТЛ, цитокиновой продукции меж-

ду группами пациентов с частичным и тотальным дефицитом гормона роста.

Таблица 3

Показатели реакции бластной трансформации лимфоцитов и цитокиновой продукции в ходе РБТЛ при СТН, КЗРП и в контрольной группе, ( $M \pm s$ )

Показатель	СТН	КЗРП	Контрольная группа	Уровень статистической значимости
РБТЛ спонтанная, %	8,4 ± 4,9	6,6 ± 2,5	5,5 ± 1,7	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,18$ $p_3 = 0,16$
РБТЛ ФГА, %	78,6 ± 11,3	88,6 ± 7,9	80,5 ± 7,0	$p_1 = 0,55$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,005$
TNF- $\alpha$ спонтанная, пг/мл	577,8 ± 169,5	232,6 ± 114,6	199,9 ± 43,3	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,35$
TNF- $\alpha$ ФГА, пг/мл	166,0 ± 73,1	298,1 ± 199,0	321,9 ± 145,9	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,72$
IL-1 $\beta$ спонтанная, пг/мл	3590,7 ± 2051,6	170,2 ± 124,7	155,4 ± 53,9	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,70$
IL-1 $\beta$ ФГА, пг/мл	3104,4 ± 2098,2	225,1 ± 120,0	331,4 ± 69,6	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,04$

Примечание. Уровень статистической значимости:  $p_1$  — между СТН и контролем;  $p_2$  — между СТН и КЗРП;  $p_3$  — между КЗРП и контролем.

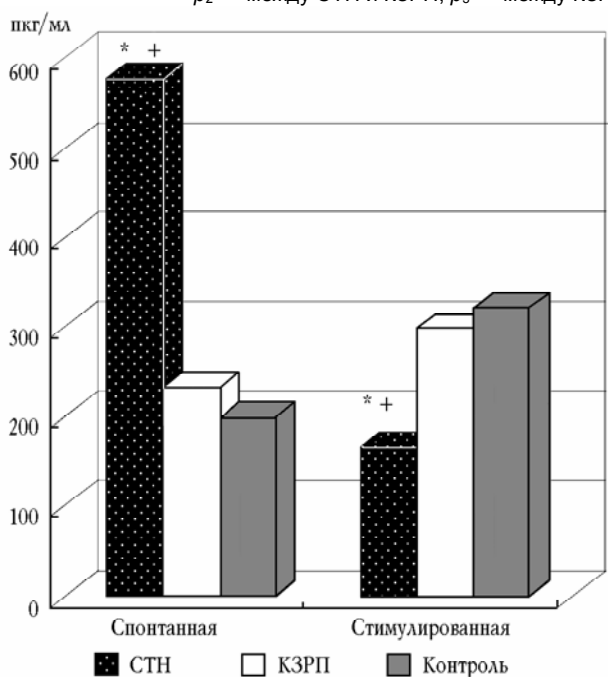


Рис. 1. Сравнительная характеристика спонтанной и стимулированной секреции TNF- $\alpha$  культурой лимфоцитов при СТН, КЗРП и в контрольной группе.  $p < 0,05$  при сравнении групп

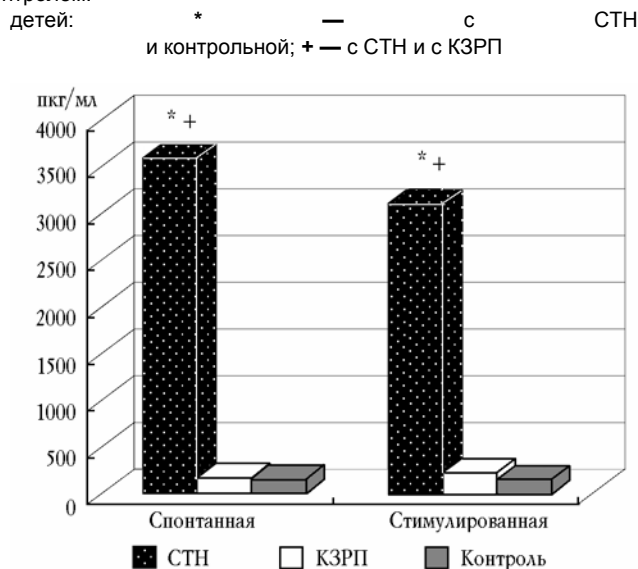


Рис. 2. Сравнительная характеристика лимфоцитарной продукции IL-1 $\beta$  в группе детей с СТН, КЗРП и в контрольной группе.  $p < 0,05$  при сравнении групп детей: \* — с СТН и контрольной; + — с СТН и с КЗРП

## Обсуждение

Анализ данных иммунограммы в группе детей с СТН в сравнении с КЗРП выявил и дополнил спи-

сок уже ранее опубликованных данных, свидетельствующих о том, что дефицит гормона роста у детей приводит к изменению субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Это доказывает непосредственное влияние гормона роста на параметры клеточного иммунитета. Однако во многих публикациях указано, что, несмотря на значительную роль гормона роста в процессах дифференцировки, пролиферации и поддержания функционального статуса иммуноцитов, развития клинического синдрома иммунодефицита в отличие от экспериментальных животных у пациентов с СТН не отмечается. На основании концепции об избыточности механизмов регуляции жизненно важных функций организма было выдвинуто предположение о том, что в поддержании нормального функционирования иммунной системы у субъектов с СТН принимают участие другие цитокины и сигнальные молекулы.

Полученные нами данные указывают на то, что при СТН лимфоциты находятся в активированном состоянии, о чем свидетельствуют показатели спонтанной РБТЛ. С этим согласуются данные о более высокой продукции лимфоцитами в спонтанном состоянии изучаемых цитокинов и преобладании спонтанной продукции цитокинов над стимулированной. В отличие от  $TNF-\alpha$  уровень как спонтанной, так и стимулированной продукции  $IL-1\beta$  при СТН в десятки раз превышает уровень его продукции при КЗРП и у здоровых сверстников.

Неотъемлемой составной частью биологического действия  $IL-1\beta$  является его стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани.  $IL-1\beta$  стимулирует пролиферацию фибробластов, увеличивает продукцию простагландинов, ростовых факторов, ряда цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, интерлейкины и интерферон. Стимулируя пролиферацию и функциональную активность как остеобластов, так и остеокластов,  $IL-1\beta$  может, с одной стороны, индуцировать процессы образования соединительной и костной ткани, а с другой стороны, способствовать резорбции хряща и кости [20]. Экспериментальные данные свидетельствуют о стимуляции под влиянием  $IL-1\beta$  функциональной активности клеток и блокировании естественного

процесса программированной клеточной гибели [19]. Системное действие  $IL-1\beta$  затрагивает основные изменения регуляции постоянства внутренней среды организма, которые взаимосвязаны и могут быть определены следующим образом: активация нейроэндокринной системы, перестройка иммунопозза и иммуностимуляция, изменение синтеза острофазовых белков в печени, изменение числа циркулирующих лейкоцитов и стимуляция костномозгового кроветворения.

Некоторые эффекты, оказываемые  $IL-1\beta$  на метаболизм соединительной и костной ткани, связаны с основным биологическим эффектом соматотропина — влиянием его на линейный рост у ребенка и на процесс ремоделирования костной ткани у взрослого. Вероятно, в части функций существует однонаправленность биологических эффектов  $IL-1\beta$  и соматотропина и на иммунную систему, а биологический смысл гиперпродукции  $IL-1\beta$  у больных с СТН состоит в том, чтобы обеспечить адекватную функциональную активность лимфоцитов.

## **Выводы**

1. При соматотропной недостаточности и конституциональной задержке роста и пубертата у детей и подростков имеются специфические изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов. Установлена исходная компенсаторная активация лимфоцитов и снижение функциональной активности при стимуляции. Наиболее выраженные изменения в иммунном статусе и показателях функциональной активности лимфоцитов наблюдаются при соматотропной недостаточности, что доказывает прямое влияние дефицита гормона роста на иммунную систему.

2. Эффекты гормона роста и  $IL-1\beta$  имеют биологическую идентичность и взаимодополняемость, в том числе и на функциональную активность лимфоцитов, что подтверждает концепцию об избыточности регуляции наиболее важных функций организма.

## **Литература**

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодей-

- ствия: экспериментальные и клинические аспекты // Сахарный диабет. 2002.  $\kappa$  1. С. 2—10.
2. *Auernhammer C.J., Strasburger C.J.* Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on the immune system // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. V. 133. P. 635—645.
  3. *Badolero R., Bond H.M., Valerio G., Petrella A. et al.* Differential expression of surface membrane growth hormone receptors on human peripheral blood lymphocytes detected by dual fluorochrome flow cytometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 79. P. 984—990.
  4. *Berczi I.* The role of growth and lactogenic hormone family in immune function // *Neuroimmunomodulation.* 1994. V. 1. P. 201—216.
  5. *Besedovsky H., Del-Rey A.* Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* 1996. V. 17. P. 64—102.
  6. *Blalock J.E., Weigent D.A.* Pituitary control of immune cells // *Immunol. Today.* 1994. V. 15. P. 39.
  7. *Bozzola M., De Amici M., Zecca M. et al.* Modulating effect of human growth hormone on tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  // *Eur. J. Endocrin.* 1998. V. 138.  $\kappa$  6. P. 640—643.
  8. *Burgess W., Liu Q., Zhou J., Tang Q. et al.* The immune-endocrine loop during aging: role of growth hormone and insulin-like growth factor-I // *Neuroimmunomodulation.* 1999. V. 6. P. 56—58.
  9. *Clark R.* The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. // *Endocr. Rev.* 1997. V. 18. P. 157—179.
  10. *Dardenne M., Mello-Coelho V., Gagnerault M.C., Postel-Vinay M.C.* Growth hormone receptors and immunocompetent cells // *Ann. NY Acad. Sci.* 1998. V. 840. P. 510—517.
  11. *Gala R.R.* Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991. V. 198. P. 513—527.
  12. *Geffner M.* Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on T- and B-lymphocytes and immune function // *Acta Paediatr. Suppl.* 1997. V. 423. P. 76—79.
  13. *Gelato M.C.* Aging and immune function: a possible role for growth hormone // *Horm. Res.* 1996. V. 45. P. 46—49.
  14. *Hooghe R., Delhase M., Vergani P., Malur A., Hooghe-Peters E.L.* Growth hormone and prolactin are paracrine growth and differentiation factors in the haemopoietic system. *Immunol. Today.* 1993. V. 14. P. 212—214.
  15. *Hull K.L., Thiagarajah A., Harvey S.* Cellular localization of growth hormone receptors/binding proteins in immune tissues // *Cell Tissue Res.* 1996. V. 286. P. 69—80.
  16. *Kelley K.W., Arkins S., Minshall C., Liu Q., Dantzer R.* Growth hormone, growth factors and hematopoiesis // *Horm. Res.* 1996. V. 45. P. 38—45.
  17. *Murphy W.J., Rui H., Longo D.L.* Effects of growth hormone and prolactin on immune development and function // *Life Sci.* 1995. V. 57. P. 1—14.
  18. *Peterson B.H., Rapaport R., Henry D.P., Huseman C., Moore W.V.* Effect of treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on peripheral blood lymphocyte populations and function in growth hormone-deficient children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 70. P. 1756—1760.
  19. *Tatsuta T., Cheng J., Mountz J.D.* Intracellular IL-1 $\beta$  is an inhibitor of Fas-mediated apoptosis // *J. Immunol.* 1996. V. 157. P. 3949—3957.
  20. *Van Damme J., De Ley M., Van Snick J.* Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonists block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin



**Экспериментальные и клинические исследования**

production // J. Immunol. 1997. V. 139. P. 1867—1872.

Поступила в редакцию 11.11.2003 г.