

Сдвиги в содержании иммуноцитоклинов и гипофизарных гормонов роста в сыворотке крови детей с периодической болезнью

В.А. Аствацатрян, А.В. Зильфян, К.Г. Мирзабекян, С.А. Авакян

Кафедра педиатрии №1 и НИЦ ЕРГМУ им. М. Герац

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, иммуноцитоклины, гормоны роста, иммунопатологические расстройства

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, является для Армении эндемичным заболеванием. В настоящее время во многих странах мира проводятся исследования, позволяющие с качественно новых позиций интерпретировать механизмы системных и органных поражений при ПБ. В частности, патогенез данного заболевания рассматривается с позиций возникающих иммунопатологических и нейроэндокринных расстройств.

Литературные данные, касающиеся роли иммуноцитоклинов в патогенезе ПБ, косвенно свидетельствуют о состоянии иммунодефицита при указанной патологии. В одних исследованиях [9, 10, 13] обнаружены существенные сдвиги, направленные в сторону повышения уровня определенных цитокинов, в других [12] — отмечается снижение содержания тех же иммуноцитоклинов в период приступа и их нормализация в период ремиссии. В то же время сдвиги в содержании цитокинов на конкретном этапе развития заболевания могут рассматриваться в качестве разрешающего фактора в многокомпонентном процессе формирования лихорадочных приступов — серозитов, в выработке белков «острой фазы», парапротеинов типа амилоидной субстанции и т. д. Учитывая вышесказанное, а также то обстоятельство, что иммуноцитоклины не служили предметом специального исследования у детей с ПБ, нами изучались сдвиги в медиаторном звене иммунитета (IL-I, IL-II, IL-VI, γ -ИФН), а также пролактин, инсулиноподобный фактор роста-1, прямо или косвенно стимулирующих синтез иммуноцитоклинов в центральных и периферических органах иммунитета.

Материал и методы

Обследованы 28 детей, больных ПБ, в возрасте 12–15 лет, находившихся на лечении в Республиканской детской клинической больнице. Диагноз ПБ был установлен на основе жалоб, анамнеза, клинических и па-

раклинических данных в периоде приступа и при ремиссии, а также методом исключения сходной патологии. В качестве контрольной группы обследованы 8 здоровых школьников в возрасте 14–15 лет.

Методом иммуноферментного анализа (Eliza) в сыворотке крови детей, больных ПБ, и здорового контингента лиц пубертатного возраста определялось содержание пролактина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), γ -интерферона (γ -ИФН), интерлейкинов — IL-I, IL-II, IL-VI.

Определение цитокинов осуществлялось при помощи соответствующих кит-наборов производства фирмы DRG-International (США — Германия), а пролактина — с применением реагентов фирмы Microwell (США) на автоматическом спектрофотометре Stist-Fax 303 plus (США) в диапазоне спектра поглощения 420–450 нм. Содержание иммуноцитоклинов выражалось в пг/мл, пролактина — в нг/мл.

ИФР-1 определяли на радиоизотопном счетчике «Гамма» (Россия–Украина) при помощи кит-набора IGF-Iy¹²⁵ фирмы Amersham Biotech (США).

Радиоизотопная активность выражалась в имп/мин. Определяемые показатели были обратно пропорциональны концентрации ИФР-1, т. е. высокая активность соответствовала низким концентрациям гормона, и наоборот.

Статистический анализ проводился с использованием критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного нами иммуноферментного анализа показали, что уровень IL-I, IL-VI у детей, страдающих ПБ, не отличался от такового у детей контрольной группы, в то время как уровень IL-II у детей с ПБ превышал контрольный показатель в 1,6 раза (табл.).

Результаты анализа полученных данных свидетельствуют, что в период ремиссии в сыворотке кро-

Показатели иммуноцитоккинов, пролактина, ИФР-1 у детей, страдающих ПБ

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Больные ПБ		
		независимо от периода болезни	приступ	ремиссия
IL-2, нг/мл	490.9±22.2	7750±82.9 p<0.01	896.7±87.5 p<0.001	653.6±30.1 p<0.001
γ-ИФН, нг/мл	12.7±0.6	23.0±3.4 p<0.01	28.0±3.7 p<0.001	13.8±0.9 p>0.5
Пролактин, г/мл	14.8±1.1	29.2±6.1 0.02<p<0.05	46.7±1.9 p<0.001	15.1±1.0 p>0.5
ИФР-1, имп/мин	259.2±28.83	167.3±13.41 0.01<p<0.02	134.2±8.1 p<0.001	200.4±6.1 0.02<p<0.05

ви детей с ПБ определялись высокие показатели IL-2. В то же время в период приступа, по-видимому, происходит более усиленный синтез IL-2 в медиаторном звене иммунитета, так как средний показатель изучаемой группы превышал исходный контрольный уровень в 1,8 раза.

Следует отметить, что динамика нарастания уровня IL-2 четко коррелирует с уровнем γ-ИФН у детей с ПБ, о чем свидетельствует как общий показатель γ-ИФН, так и показатели медиатора, выявленные в период приступа и в состоянии ремиссии. Так, общий показатель γ-ИФН у больных ПБ в 2 раза превышал контрольный уровень. Однако в данном случае высокий уровень в сыворотке крови γ-ИФН обусловлен исключительно его усиленным синтезом клетками лимфоидного ряда в период приступа. Так, уровень γ-ИФН в период приступа в 2,5 раза превышал контрольный уровень, в то время как в состоянии ремиссии он практически не отличался от показателя контрольной группы.

Основываясь на данных иммуноферментного анализа, можно допустить, что у детей, страдающих ПБ, особенно в период приступа, происходит направленная стимуляция конкретного пула клеток, вырабатывающих γ-ИФН. В то же время известно, что в качестве основных продуцентов γ-ИФН в иммунной системе выступают цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки и Т-хелперная популяция Th-1. Учитывая обстоятельство, что у детей с ПБ в период приступа происходит стимуляция синтеза как специфических, так и неспецифических иммуноглобулинов (соответственно IgG и IgM), можно предположить, что усиленный синтез γ-ИФН у детей с ПБ направлен в сторону активации реакций гуморального иммунитета. В то же время не исключено, что в данном кон-

кретном случае имеет место строго детерминированная активация конкретных Т-лимфоцитарных популяций, вырабатывающих γ-ИФН, который, как известно, рассматривается в качестве медиатора адаптогенного спектра действия, обладающего антивирусной, антимикробной и антипролиферативной активностью [6, 7]. В пользу выдвинутого нами предположения свидетельствуют литературные данные, полученные в ходе изучения систем гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета при ПБ [1–5]. Подтверждением выдвинутого предположения служат данные, полученные Melamed A. и соавт. [9], в которых на фоне низкой Т-супрессорной активности констатировано значительное повышение уровня NK-клеток. Поэтому не исключено, что именно эти клетки также могут выступать в качестве источника синтеза γ-ИФН у детей, больных ПБ.

Каковы возможные механизмы, лежащие в основе резкой активации IL-2 в период приступа и ремиссии? Несомненно, в качестве модулирующего фактора, опосредованно ведущего к усиленному синтезу IL-2, не могут выступать макрофагальный IL-1 и IL-6, которые, как известно, синтезируются как в клетках макрофагального, так и лимфоцитарного ряда. Следовательно, в данном конкретном случае можно исключить у детей с ПБ макрофагальный источник синтеза IL-1. Это предположение согласуется с нашими данными, по которым направленной макрофагальной активации в плане синтеза IL-1 и IL-6 не происходит. Исходя из полученных нами данных можно предположить, что в качестве возможного источника синтеза IL-2 выступают конкретные лимфоцитарные популяции – Т-хелперные и циркулирующие в крови NK-клетки.

Каковы же механизмы, лежащие в основе развития

иммунопатологических реакций в медиаторном звене иммунитета? Не исключено, что в этом процессе задействованы нейроэндокринные нарушения. Речь идет, в первую очередь, о гормонах роста аденогипофиза (пролактин, ИФР-1), которые, как известно, обеспечивают процессы дифференциации и высокий метаболический уровень исключительно всех тканей и органов растущего организма. Помимо этого, исследованиями последних лет было установлено, что пролактин и ИФР-1 выступают в качестве мощных стимулирующих факторов, обеспечивающих усиленный синтез широкого спектра иммуноцитоклинов – IL-I, IL-II, IL-VI и γ -ИФН [8, 11]. Именно поэтому предметом специального исследования явился проведенный нами иммуноферментный анализ с целью определения уровня пролактина и ИФР-1 в сыворотке крови детей, страдающих ПБ.

Как показали результаты проведенных нами исследований, в сыворотке крови происходило заметное повышение уровня обоих гипоталамических нейрогормонов. Показатели уровня пролактина и ИФР-1 независимо от периода заболевания превышали уровень данных гормонов в контрольной группе соответственно в 2 и 1,3 раза. Особо следует отметить, что высокое содержание указанных гормонов обуславливалось их нарастанием именно в периоде приступа. Так, показатели пролактина и ИФР-1 в периоде приступа превышали таковые у детей контрольной группы соответственно в 3,1 и 1,7 раза, в то время как указанные показатели в период ремиссии не отличались от таковых у здоровых детей. Именно поэтому не исключено, что направленный синтез γ -ИФН и IL-II обусловлен усиленной выработкой в аденогипофизе пролактина и ИФР-1. С другой стороны, можно предположить, что высокий уровень обоих нейрогормонов свидетельствует о становлении и формировании в условиях ПБ у детей адаптивных, в том числе защитно-приспособительных механизмов, направленных на коррекцию возникающих при данном заболевании метаболических расстройств.

Таким образом, нами впервые выявлены сдвиги в медиаторном звене иммунитета у детей с ПБ, прояв-

ляющиеся направленной активацией конкретных лимфоцитарных популяций и сопровождающиеся усиленным синтезом γ -ИФН и IL-II.

Установлено также, что в направленной стимуляции клеток лимфоидного ряда задействованы нейроэндокринные механизмы, обусловленные значительной активацией нейросекреторных клеток гипофиза, вырабатывающих пролактин и ИФР-1. В то же время не исключено, что у детей, страдающих ПБ, в рамках нейроэндокринной системы срабатывают защитно-приспособительные механизмы, функционирующие по реципрокному принципу: усиленный синтез γ -ИФН на периферии, в свою очередь, может вызывать направленное ингибирование ранее повышенной функции гипофиза в плане синтеза ИФР-1 и пролактина.

Следует отметить, что полученные у лиц взрослого контингента с ПБ многочисленные литературные данные, касающиеся иммунных сдвигов, нельзя сопоставлять с полученными нами результатами исследований, отражающими состояние иммуноцитоклинового и нейрогормонального статуса у детей, страдающих ПБ. Как было указано выше, исследуемая группа детей относилась к пубертатному периоду развития. Именно в этот период иммунная и нейроэндокринная системы находятся в процессе окончательного формирования. Известно, что в этом периоде развития в сыворотке крови здоровых лиц определяются высокие показатели всех трех гормонов роста, отражающие функциональное состояние развивающегося организма на конкретном этапе его формирования. В то же время высокий уровень этих гормонов может рассматриваться и в качестве фактора, избирательно активирующего синтез конкретных иммуноцитоклинов в Т- и В-клеточных популяциях.

В указанном аспекте полученные нами сдвиги в плане направленной активации или ингибции иммуноцитоклинов у детей с ПБ мы можем рассматривать с иммунопатологических позиций, так как у детей контрольной группы (здоровые дети) наблюдалась качественно иная картина нейроэндокринного и иммуноцитоклинового статуса.

Поступила 19.09.03

Իմունաֆունկցիոնների եւ աճի հիպոֆիզար հորմոնների պարունակության տեղաշարժերը պարբերական հիվանդությամբ տառապող երեխաների արյան շիճուկում

Վ.Ա. Ասրվաճարյան, Ա.Վ. Զիլֆյան, Կ.Գ. Միրզաբեկյան, Ս.Ա. Ավագյան

Պարբերական հիվանդությամբ տառապող երեխաների արյան շիճուկում ռեմիսիայի և սրացման շրջաններում ուսումնասիրվել են ցիտոկինների (ինտերլեյկիններ IL-1, -2, -6 γ -ինտերֆերոն) և աճի հիպոֆիզար

հորմոնների (աճի ինսուլինանման գործոն-1 և պրոլակտին) պարունակության տեղաշարժերը:

Իմունաֆերմենտային հետազոտման շնորհիվ պարբերական հիվանդությամբ տառապող երեխա-

ների մեղիատոր օղակում հայտնաբերվել է լիմֆոցիտար պոպուլյացիաների որոշակի ուղղորդված ակտիվացում, որը արտահայտվում է IL-1 և γ -ինտերֆերոնի ուժեղացված սինթեզով: Հաստատված է, որ լիմֆոիդ շարքի բջիջների ուղղորդված խթանման

հիմքում ընկած են ներդրողական մեխանիզմներ, որոնք պայմանավորված են հիպոֆիզի պրոլակտին և ինսուլինանման գործոն-1 արտադրող ներթարտազատիչ բջիջների ակտիվացմամբ:

Shifts in the contents of immunocytokines and hypophysal growth hormones in the blood serum of children with periodic disease

V.A. Astvatsatryan, A.V. Zilfyan, K.G. Mirzabekyan, S.A. Avakyan

In the blood serum of children with periodic disease (PD) in the period of remission and during fits there were studied shifts in the contents of cytokines – IL-1; IL-P, IL-VI, γ -interferon and hypophysal growth hormones – insulin-like growth factor and prolactin.

The immunofluorescent analysis has revealed shifts in the mediatory link of the immunity in children with PD, expressed by directed activation of definite lymphocytic

populations, which was manifested by increased synthesis of IL – II and γ – IFN. It has been established that in the directed stimulation of cells of the lymphoid series participate the neuroendocrinous mechanisms, stipulated by activation of the neurosecretory cells of hypophysis, producing prolactin and insulin-like growth factor.

Литература

1. *Абрамян М.К.* Клинико-иммунологические проявления ПБ. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1986.
2. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь. М., 2000.
3. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
4. *Виноградова О.М.* Периодическая болезнь. М., 1973.
5. *Завгородняя А.М., Овсепян Л.А., Айвазян А.А.* Иммунология. 1987, 2, с. 86.
6. *Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н.* В кн.: Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1980, с. 256.
7. *Медуницин Н.В., Литвинов Р.И., Мороз А.М.* В кн.: Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточно-го взаимодействия. М., 1980, с. 246.
8. *Ярулин А.А., Беляков И.М.* Иммунология, 1996, 4, с. 10.
9. *Melamed A., Cabili I., Zakuth V., Spier Z.* J. Clin. Lab. Immunol., 1988, 26(3), p. 125.
10. *Melamed I., Shemer Y., Zakuth V., Tzeboval E., Pras M., Spier Z.* Clin. Exp. Immunol., 1983, 53(3) p. 659.
11. *Richards S.M., Garman R.D., Keyes L., Kavanagh B., McPherson J.M.* Cel. Immunol., 1998, 184(2), p. 85.
12. *Rozenbaum M., Katz R., Rozner I., Pollack S. J.* Rheumat., 1992, 19(3), p. 416.
13. *Savi D., Asinari G., Gaundiano V., West L.M.* Arch. Int. Med., 1978, 138(4), p. 644.