

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ НА ЭТАПЕ ПОЗДНЕГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ И ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

Плехова Е. И., Шляхова Н. В.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины» г. Харьков

Нейроэндокринная и иммунная система представляют собой единый регуляторный комплекс гомеостаза организма, отвечающий за формирование компенсаторно-адаптивных реакций и здоровья индивидуума.

Доказано, что гормоны и нейромедиаторы играют важную роль в регуляции иммунных ответов, действуя через специфические мембранные рецепторы иммунных клеток. Со своей стороны, цитокины, продуцируемые иммунными и неиммунными клетками, могут влиять на функции эндокринных органов, особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) [1–3].

В ряде работ было показано, что в иммунной и нейроэндокринной системах синтезируются / экспрессируются общие лиганды и рецепторы, например нейропептидов, в иммунocyтах и цитокинов в эндокринных железах [4, 5]. Рецепторы цитокинов были обнаружены на всех уровнях ГГНО. В дополнение к возможности циркулирующих цитокинов действовать на ГГНО, цитокины также синтезируются в мозге, передней доле гипофиза и надпочечниках, то есть каждый уровень ГГНО содержит местную цитокиновую сеть, которая может стимулироваться множеством циркулирующих цитокинов. Действие местных цитокинов, вероятно, осуществляется паракринным путем, уси-

ливая и поддерживая повышенную активность ГГНО во время хронического воспаления [6, 7]. Таким образом, каждый уровень ГГНО может служить местом многочисленного интегрирования иммунных и нейроэндокринных сигналов.

Активация ГГНО цитокинами (через продукцию глюкокортикоидов), в свою очередь, играет критическую роль в развитии и ограничении иммунных ответов. Глюкокортикоиды принимают участие в формировании обратной отрицательной связи на приобретенные иммунные ответы, вызывая изменение типа иммунного ответа от клеточного (Th1) к гуморальному (Th2). Такое действие глюкокортикоидов защищает организм от вредных последствий сверхактивных воспалительных иммунных ответов. Поэтому, в отличие от традиционного представления о глюкокортикоидах как об иммунодепрессантах, они в настоящее время рассматриваются как иммуномодуляторы, могущие как подавлять, так стимулировать иммунную функцию в зависимости от типа иммунного ответа, иммунного компартамента и вовлеченного вида клетки [8, 9].

Кроме того, результаты исследований, полученные как *in vivo*, так и *in vitro*, указывают, что цитокины могут непосредственно стимулировать надпочечники и, следо-

вательно, активизировать продукцию глюкокортикоидов независимо от центральной нервной системы [6].

Таким образом, взаимодействия между цитокинами и ГГНО представляют фундаментальную основу поддержания гомеостаза и/или развития болезни. Поэтому в последнее десятилетие существенный акцент в биомедицинских исследованиях делается на характере иммуноэндокринных взаимоотношений, изменения в которых могут вносить свой вклад в формирование различных патологических состояний человека.

В этой связи нам представилось важным проанализировать характер иммуноэн-

докринных взаимосвязей у практически здоровых подростков и потомков отцов, принимавших участие в ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, у которых те или иные нарушения в иммунной системе выявлялись на всех этапах полового созревания и сохранялись к моменту его окончания [10–12].

Целью настоящего исследования явилось выяснение закономерностей иммуноэндокринных взаимоотношений у практически здоровых подростков на заключительном этапе полового созревания и у подростков, имеющих отклонения в состоянии здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 111 подростков 16–18 лет (43 девочки и 68 мальчиков), учащихся харьковских школ, родители которых не подвергались воздействию вредных факторов окружающей среды (основная группа). Группу сравнения составили 240 сверстников (135 мальчиков и 105 девочек), отцы которых принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986–1987 гг. Обследование детей проводилось в период отсутствия интеркуррентных заболеваний и обострения хронической патологии. Дети с эндокринной патологией были исключены из исследования.

В периферической крови изучали иммунологические показатели клеточного звена иммунитета по содержанию CD3+, CD4+, CD8+ CD22+ лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD22) [13], гуморального звена — по концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M (IgG, IgA, IgM) [14], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и гемолитической активности комплемента (ГАК) [15, 16]; фагоцитарного звена — по

фагоцитарной (ФАН и ФЧ) и метаболической (НСТс, НСТи) активности нейтрофилов [17].

Изучена продукция гормонов, которые непосредственно могут влиять на иммунную систему. Суточный уровень экскреции мелатонина (М) в моче изучали флюориметричным методом [18]; содержание в сыворотке крови кортизола (К), гормонов щитовидной железы — свободного трийодтиронина (fT3) и свободного тироксина (fT4), половых стероидов — тестостерона (Тс) и эстрадиола (Е₂) — радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов «Immunotech» (Чехия).

Полученные данные обработаны методом факторного анализа с использованием лицензионного пакета прикладных программ SPSS 17.0. До начала проведения факторного анализа все показатели были стандартизированы к нулевому среднему и единичной дисперсии, что исключало эффект размерности разных по масштабу показателей. Использовали метод обращения факторов Веримакс [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение факторного анализа полученных иммунологических и гормональных показателей у практически здоровых подростков и потомков ликвидаторов позволи-

ли выделить четыре фактора, которые определяли в сумме более 82 % дисперсии исходных данных.

Главный фактор, характерный для тре-

ти подростков обеих групп (28,7% контрольной группы и 31,7% группы сравнения), отображал взаимосвязь показателей гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы с гормонами. Причем у здоровых подростков они находились в тесной взаимосвязи с гормоном щитовидной железы (0,9НСТс + 0,8НСТи – 0,6СD22 + 0,5IgM + 0,6fT4), а у потомков ликвидаторов были обратно связаны с кортизолом (0,8IgG + 0,8IgM + 0,8IgA + 0,5ФАН + 0,4ФЧ – 0,4К).

Второй фактор в контрольной группе (21,3%) показал результаты отрицательно влияния мелатонина и свободного Т3 на показатели Т-клеточного звена иммунитета (0,9СD3 + 0,8СD4 – 0,7fT3 – 0,4М). В группе сравнения (27,4%) этот фактор содержал показатели метаболической активности нейтрофилов и CD4+ лимфоциты, которые были с такой же силой, но положительно связаны с мелатонином, и свободным Т4 (0,8НСТи + 0,7НСТс + 0,6СD4 + 0,5fT4 + 0,44М).

Третий фактор (12,3%) у здоровых подростков охватывал показатели гуморального звена иммунной системы, отрицательно связанные с тестостероном (0,9IgG + 0,6IgA + 0,5СD8 – 0,4Тс). У потомков ликвидаторов (18,7%) этот фактор характеризовал состояние только Т-клеточного звена иммунитета (0,8СD3 + 0,7СD4).

В четвертый фактор подростков основной группы (12,7%) включались показатели фагоцитоза, на которые негативно влиял эстрадиол (0,9ФАН + 0,8ФЧ – 0,4Е₂). У детей ликвидаторов (11,1%) этот фактор содержал показатели половых стероидов, имеющие одинаковые факторные нагрузки (0,7Тс – 0,7Е₂).

Обобщая полученные данные, следует заметить, что у здоровых подростков в первом и втором факторах объединялись показатели всех звеньев иммунной системы, а у потомков ликвидаторов наибольший удельный вес имели показатели фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета. При этом в обеих группах отмечалась положительная связь иммунологических параметров со свободным Т4 и разнонаправленное влияние мелатонина. Третий фактор

в группе сравнения составляли только показатели Т-клеточного звена иммунной системы, а четвертый — половые стероиды. Эти два фактора, характерные для четверти детей, рожденных от отцов-ликвидаторов, свидетельствуют о явном нарушении взаимодействий иммунной и эндокринной систем. Кроме того, обращает внимание отсутствие факторов, где объединялись бы показатели иммунитета и половые стероиды.

В отличие от потомков ликвидаторов, у здоровых подростков во всех факторах прослеживалась четкая взаимосвязь показателей иммунитета и эндокринной системы. Важно подчеркнуть, что кортизол в этой группе не несет факторной нагрузки. В то же время, достоверного отличия содержания данного показателя в обеих группах к окончанию пубертата установлено не было. Однако повышенные уровни кортизола наблюдались у потомков ликвидаторов на ранних этапах полового созревания, а к 16–18 годам сохранялась тенденция к его повышению [20]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что концентрации кортизола, находящиеся в диапазоне высоких физиологических концентраций, также могут обладать и иммуносупрессивным эффектом [21]. Несмотря на то, что в позднем пубертате в целом уровень кортизола у потомков ликвидаторов приобретает нормальные значения, его вклад в формирование иммуногормональных отношений остается значимым, что, в свою очередь, может служить основой для формирования иммунной недостаточности.

Особого внимания заслуживает и мелатонин, который вошел во второй фактор обеих групп подростков с одинаковой факторной нагрузкой, но разнонаправленным влиянием. Следует заметить, что для детей, рожденных от отцов-ликвидаторов, в особенности для мальчиков, характерен низкий уровень мелатонина по сравнению с детьми без радиационного риска на всем протяжении полового созревания [22, 23]. Известно, что мелатонин обладает иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами. Кроме того, данные литературы показывают, что иммуномодулирующее действие мелатонина определяется его концентрацией и наиболее

выражено при низком уровне [24, 25]. Вероятно поэтому в группе потомков ликвидаторов, где наблюдаются существенные изменения иммунного статуса, мелатонин имеет положительное влияние, особенно на показатели кислородзависимой активности нейтро-

филов. У здоровых подростков показатели иммунного статуса не нарушены и, возможно, мелатонин теряет свое значение как иммуностимулятор и приобретает отрицательную связь с показателями Т-клеточного звена иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования позволяют говорить о наличии тесных иммуноэндокринных взаимосвязей у здоровых подростков, что обеспечивает физиологическую регуляцию гомеостаза.
2. У детей, рожденных от отцов-ликвидаторов аварии на ЧАЭС, установлен дисбаланс и нарушение интеграции иммунной и эндокринной систем, что, вероятно, является одним из механизмов снижения адаптационных возможностей их организма.

даторов аварии на ЧАЭС, установлен дисбаланс и нарушение интеграции иммунной и эндокринной систем, что, вероятно, является одним из механизмов снижения адаптационных возможностей их организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelley K. W. Protein hormones and immunity [Text] / K. W. Kelley, D. A. Weigent, R. Koijman // Brain. Behav. Immun. — 2007. — № 21 (4). — P. 384–392.
2. Корнева Е. А. Гормоны и иммунная система [Текст] / Е. А. Корнева, Э. К. Шхинек. — Л.: Наука, 1988. — 251 с.
3. Воеводин Д. А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе [Текст] / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова // Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 95–103.
4. Blalock J. E. Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems [Text] / J. E. Blalock // Ann. NY Acad. Sci. — 1994. — Vol. 741. — P. 292–298.
5. Weigent D. A. Associations between the neuroendocrine and immune systems [Text] / D. A. Weigent, J. E. Blalock / J. Leukoc. Biol. — 1995. — Vol. 58. — P. 137–150.
6. Characterization of an interleukin-6- and adrenocorticotropin-dependent, immune-to-adrenal pathway during viral infection [Text] / M. N. Silverman [et al.] // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 3580–3589.
7. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology [Text] / J. C. O'Connor [et al.] // Cell. Immunol. — 2008. — № 252 (1–2). — P. 91–110.
8. Chrousos G. P. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H Spector Lecture [Text] / G. P. Chrousos // Ann. NY Acad. Sci. — 2000. — Vol. 917. — P. 38–67.
9. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis during Viral Infection [Text] / M. N. Silverman [et al.] // Viral. Immunol. — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 41–78.
10. Шляхова Н. В. Стан імунної системи дітей, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, на заключному етапі статевого дозрівання [Текст] / Н. В. Шляхова // Укр. радіол. журн. — 2009. — № 1. — С. 86–89.
11. Ендокринний статус хлопців 16–18 років — нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС [Текст] / О. І. Плехова [та ін.] // Пробл. ендокрин. патології. — 2008. — № 4. — С. 24–31.
12. Особенности взаимоотношений показателей гормональной регуляции и обменных процессов у детей из семей радиационного риска [Текст] / Г. А. Бориско [и др.] // Вісн. ХНУ ім. В. Н. Каразіна. — 2008. — № 751. — С. 30–37.
13. Новиков П. Д. Новые методы оценки иммунного статуса и аллергии [Текст]: автореф. дис. . . д-ра мед. наук / П. Д. Новиков; ВГМЦ. — Беларусь, 2005. — 20 с.
14. Спектрофотометрический метод определения концентраций сывороточных иммуноглобулинов трех классов [Текст] / В. В. Чиркин [и др.] // Иммунология. — 1990. — № 3. — С. 75–77.
15. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов [Текст] / П. В. Стручков [и др.] // Лаб. дело. — 1985. — № 7. — С. 410–412.
16. Кондрашова Н. И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител [Текст] / Н. И. Кондрашова // Лаб. дело. — 1974. — № 9. — С. 552–554.
17. Иммунология: Практикум [Текст] / Е. У. Пастер [и др.] — К.: Вища школа, 1989. — С. 267–275.
18. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метоксит-триптамина) в моче [Текст] / Г. В. Зубков [и др.] // Сб. науч. трудов ХМИ. — 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.

19. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
20. Статевий розвиток та нейрогормональна характеристика хлопців, що народилися від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС [Текст] / О. І. Плехова [та ін.] // Фізіологія та патологія становлення чоловічої статевої системи: мат. наук. симп. — Харків, 2002. — С. 104–108.
21. Chrousos G. P. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders [Text] / G. P. Chrousos, T. Kino // Stress. — 2007. — Vol. 10. — P. 213–219.
22. Сезонные колебания содержания мелатонина и гонадотропинов у здоровых мальчиков-подростков [Текст] / Е. И. Плехова [и др.] // Буковинський мед. вісн. — 2002. — № 3–4. — С. 87–89.
23. О роли мелатонина в формировании хронического гастродуоденита у потомков ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [Текст] / Е. И. Плехова, В. Л. Кашина, Н. В. Калмыкова // Пробл. эндокрин. патології. — 2008. — № 2. — С. 13–18.
24. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии [Текст] / Т. В. Кветная, И. В. Князькин; под ред. В. Х. Хавинсона. — СПб.: ВМед А, 2003. — 93 с.
25. Мелатонин в норме и патологии [Текст] / Комаров Ф. И. [и др.]. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 308 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ НА ЕТАПІ ПІЗЬНОГО СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ У ЗДОРОВИХ ПІДЛІТКІВ І НАЩАДКІВ ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Плехова О. І., Шляхова Н. В.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

Проаналізовано імуноендокринні взаємозв'язки у 111 практично здорових дітей 16–18 років і 240 їх однолітків, народжених від батьків — ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Показана наявність тісних взаємозв'язків між параметрами імунної системи й гормонального статусу у здорових підлітків. Встановлено дисбаланс і дезінтеграцію імунної та ендокринної систем у нащадків ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи.

К л ю ч о в і с л о в а: підлітки, імунітет, імуноендокринні взаємозв'язки.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ НА ЭТАПЕ ПОЗДНЕГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ И ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

Плехова Е. И., Шляхова Н. В.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины» г. Харьков

Проанализированы иммуноэндокринные отношения у 111 практически здоровых детей 16–18 лет и 240 их сверстников, рожденных от отцов — ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Показано наличие тесных взаимосвязей между параметрами иммунной системы и гормонального статуса у здоровых подростков. Установлен дисбаланс и дезинтеграция иммунной и эндокринной систем у потомков ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: подростки, иммунитет, иммуноэндокринные взаимоотношения.