

ФОРМУВАННЯ ЦИТОКІН-ГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН У ХЛОПЦІВ, ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ НЕТОКСИЧНИЙ ЗОБ, ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНИМ ТА ПАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ПУБЕРТАТУ

Плехова О. І., Шляхова Н. В., Турчина С. І.

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

Переконаливі результати наукових досліджень останніх десятиріч свідчать про наявність певного зв'язку нейроендокринної та імунної систем, пряма чи опосередкована взаємодія яких забезпечує підтримку імунного гомеостазу та гормональної активності. Мережа цих взаємозв'язків встановлена нервовими шляхами, гормонами, цитокинами, нейропептидами та хемокінами [1]. Обидві системи, імунна та ендокринна, мають здатність синтезувати й секретувати ці молекули, які, в свою чергу, спроможні стимулювати або пригнічувати активність імунних чи нейроендокринних клітин через зв'язування з їх рецепторами [2].

Сучасні погляди на імунорегуляторні функції гормонів свідчать про те, що основна імуносупресивна роль належить глюкокортикоїдам, андрогенам, прогестерону і адренкортикотропному гормону. Протилежний, стимулюючий, ефект на імунну відповідь *in vivo* виказують гормон росту, пролактин, естрогени, тироксин, трийодтиронін та інсулін [1–4]. Так, наявність рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) на імукомпетентних клітинах та їх спроможність продукувати біологічно активний ТТГ (наприклад, при стресі) обумовлюють збільшення рівнів трийодтироніну та тироксину після імунізації [5, 6]. У природних умовах лікування тироксином збільшує титр аллоантитіл на ранній стадії аллоімунізації, в той час як лікування антагоністами гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) пригнічує гумо-

ральну відповідь. Протилежне спостерігається при хронічному стресі, де було знайдено зменшення сироваткових рівнів трийодтироніну [6, 7]. Результати цих досліджень свідчать, що гострий і хронічний стрес індукує альтерацію функції гіпоталамус-гіпофіз-тиреоїдної осі, яка змінює адаптивну імунну відповідь.

Відомо, що у статевих стероїдів є зв'язуючі ділянки в лімфоїдних органах та периферичних імуоцитах, що припускає важливу роль і гонадотропін-рилізінг (ГРГ) гормону, і статевих стероїдів в імунній відповіді, яка реалізується через місцевий аутокринний шлях та/або за допомогою активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Гонадотропін-рилізінг гормон має потужну імуностимулюючу дію, збільшує рівні IFN- γ та рецептору IL-2. Фізіологічні концентрації естрадіолу (E_2) збільшують продукцію прозапальних цитокінів, тоді як його фармакологічні концентрації, навпаки, зменшують їх синтез. Тестостерон (Т) інгібує секрецію IL-1 β одноядерними клітинами периферичної крові [8, 9].

Натепер доведено, що цитокини є медіаторами міжсистемної взаємодії і спроможні діяти на досить віддаленій відстані від їх джерела. Незважаючи на те, що механізми дії цитокінів вивчено недостатньо, доведено їх участь у регуляції гормональної активності та у модулюванні чутливості клітин-мішеней до дії гормонів [1, 2, 5, 10]. Дослідження продукції цитокінів у пацієнтів із

автоімунним тиреоїдитом та дифузним токсичним зобом дозволило визначити значне підсилення спонтанної продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6) та ІЛ-10. Розглядається участь цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 α), γ -інтерферону та факторів росту в інтратиреоїдному обміні йоду, а також вплив ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10 на стан автоімунітету і активність деструктивного процесу як у хворих із тиреопатіями, так і у

здорових осіб [11, 12]. У той же час, практично відсутні дані про характер взаємовідносин імунної, тиреоїдної та статеві систем на етапах статевого дозрівання та при його порушенні.

Метою нашої роботи було визначення особливостей цитокін-гормональних взаємовідносин у підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), з фізіологічним та патологічним перебігом пубертату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В умовах стаціонару ендокринологічного відділення проведено комплексне обстеження 131 хлопця 14–17 років із ДНЗ, які увійшли до основної групи спостереження. За характером статевого розвитку в основній групі виділено підгрупу ДНЗ + НСР, яку склали 54 підлітка із нормальним статевим розвитком (НСР) та підгрупу ДНЗ + ЗСР, в яку увійшли 77 хворих на ДНЗ із затримкою статевого розвитку (ЗСР). Групу порівняння склали 82 однолітка із ЗСР, у яких об'єм ЩЗ не перевищував нормативні показники. До складу контрольної групи увійшли 78 підлітків 14–17 років із нормальним об'ємом ЩЗ та фізіологічним перебігом пубертату, які не мали хронічної соматичної патології в стадії загострення.

Цитокінний профіль вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , ІЛ-2 (ЗАТ «Вектор-бест», Росія), ІЛ-10 («Diason», Франція). Дослідження гормонального статусу передбачало визначення рівнів вільних фракцій тиреоїдних гормонів — трийодтироніну (fT₃) та тироксину (fT₄); ТТГ; ста-

тевих гормонів (Т та Е₂); соматотропного гормону (СТГ) і пролактину (ПРЛ); інсуліноподібного фактору росту (ІФР-1); секстероїдв'язуючого глобуліну (ССЗГ) радіоімунним методом за допомогою стандартних комерційних наборів «Immunotech» (Чехія); лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулоstimулюючого (ФСГ) гормонів — методом імуноферментного аналізу за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Росія). Добова екскреція мелатоніну (М) визначалась флуориметричним методом [13].

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, математична обробка яких була проведена за допомогою пакета програм «SPSS Statistics 17.0». Для уточнення взаємозв'язку між досліджуваними параметрами був проведений факторний аналіз. До початку проведення аналізу всі показники були стандартизовані до нульового середнього й одиначної дисперсії, що виключало ефект розмірності різних за масштабом показників. При факторному аналізі використовували метод обертання факторів Верімакс [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення цитокінового профілю в хлопців, що було проведено нами у попередніх дослідженнях, свідчить про наявність залежності вмісту цитокінів в сироватці крові як від характеру статевого дозрівання, так і від наявності ДНЗ [15, 16]. У хлопців, хворих на ДНЗ, з нормальним статевим розвитком спостерігалось статистично значуще зниження вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10, що не було

характерним для хлопців із ЗСР. Незалежно від наявності ДНЗ, ЗСР у хлопців супроводжувалась зниженням рівня ФНП- α , яке в групі порівняння поєднувалось з підвищенням продукції ІЛ-1 β . Між тим, підвищення концентрації ІЛ-2 не залежало від характеру статевого розвитку хлопців, хворих на ДНЗ, і не спостерігалось в хлопців із ЗСР за умови відсутності тиреопатії.

Відомо, що цитокини широко залучаються до численних механізмів, що є дуже важливим для гомеостазу при різних станах, і дія яких, більшою мірою, опосередковується ендокринною системою. Для встановлення особливостей взаємодії цитокинів і гормонів залежно від наявності тиреопатії та перебігу пубертату ми застосували факторний аналіз.

У структурі факторної моделі хлопців основної групи простежується чіткий взаємозв'язок цитокинів та гормонів (див. табл.). До перших трьох факторів у підгрупах із ДНЗ та фізіологічним перебігом пубертату та ЗСР (інформативність факторів (ІФ) 70,3 та 72,6 %, відповідно) увійшли ІФР-1, ССЗГ, статеві стероїди, гормони ЩЗ та цитокини.

Слід зазначити відсутність у факторній моделі хлопців основної групи із ЗСР мелатоніну, якому належить певна імуномодуюча активність, і який у хлопців з НСР в III факторі був позитивно пов'язаний з ІЛ-6 (0,99М + 0,56ІЛ-6).

На відміну від хлопців основної групи з НСР, статеві стероїди у підгрупі з ЗСР не увійшли до I фактору, а серед цитокинів питому вагу мали ІЛ-10, який уві-

йшов до I фактору з факторним навантаженням 1,35, та ФНП- α , що увійшов до II та III факторів (інформативність більш 40 %). Фактор некрозу пухлин- α був позитивно пов'язаний з E_2 та негативно — з Т. Сексстероїдзв'язуючий глобулін та гормони (ЩЗ) (fT_3 та fT_4) мали приблизно однакову інформативність в обох підгрупах.

У групі з ДНЗ звертає увагу схожість I фактору у хлопців з НСР та III фактору у хлопців з ЗСР, що вказує на наявність певного зв'язку тестостерону з ІЛ-1 β та ФНП- α . Наведені в літературі дані свідчать, що прозапальні цитокини підсилюють синтез стероїдних гормонів як шляхом активації синтезу рилізінг-факторів, так і шляхом стимуляції гормонів клітинами кори надниркових залоз. У свою чергу, стероїди мають імуносупресуючі властивості і блокують синтез цитокинів [17]. Отже, зниження ФНП- α і Т у хлопців із ЗСР та підвищення рівня ІЛ-1 β в групі порівняння, ймовірно, пояснюється цим механізмом негативного зворотного зв'язку.

У групі порівняння структура факторної моделі мала певні відмінності. До I фактору увійшов ССЗГ з інформативністю 33,8 % та факторним навантаженням 1,53.

Т а б л и ц я

Структура факторної моделі хлопців основної групи із нормальним статевим розвитком

Фактор	Основна група				Група порівняння (ЗСР)		Контрольна група	
	ДНЗ + НСР		ДНЗ + ЗСР		ІФ, %	Фактори	ІФ, %	Фактори
	ІФ, %	Фактори	ІФ, %	Фактори				
I	27,5	0,91ІФР1 0,67Т 0,51ФНП α 0,42ІЛ1 β	31,8	1,35ІЛ10 -0,48fT $_3$	33,8	1,53ССЗГ	31,6	1,87ССЗГ 0,52ІЛ6 0,57ФНП α
II	24,7	1,01ССЗГ 0,55ІЛ10 -0,43fT $_4$	22,5	1,31ССЗГ 0,94ІФР1 -0,68ФНП α 0,60E $_2$	27,3	0,52fT $_3$ 0,45ІЛ10 0,87М 0,66ПРЛ	29,5	1,95ІФР-1
III	18,1	0,99М 0,56ІЛ6	18,3	0,87ІЛ-1 β 0,82ФНП α 0,67Т	16,1	0,81fT $_4$ 0,82ІЛ6 -0,41ФНП α -0,46ІФР-1	21,0	1,66E $_2$
IV	15,3	0,84E $_2$ 0,50fT $_3$	13,3	0,98fT $_4$	11,5	0,40Т 0,60E $_2$ 0,50ФНП α	10,5	-0,53ССЗГ 0,56ІЛ1 β 0,92ІЛ6

Примітка. ДНЗ — дифузний нетоксичний зоб; НСР- нормальний статевий розвиток; ЗСР — затримка статевого розвитку.

Статеві гормони увійшли лише до IV фактору (11,49%), а ІЛ-1 β взагалі не мав суттєвого факторного навантаження. Проте, мелатонін, який у хлопців із ЗСР на тлі ДНЗ не увійшов до моделі, в хлопців групи порівняння мав досить питому вагу в II факторі (0,87).

У контрольній групі в факторній моделі найбільш значущими були ССЗГ (I та IV фактор із загальною інформативністю у 42%), ІФР-1 (у 30%) та Е₂ (у 21%) із досить великими факторними навантаженнями. Перший та IV фактори відображають тісний зв'язок цитокінів з ССЗГ. Звертає

увагу відсутність у побудованій моделі гормонів ЩЗ.

Таким чином, побудовані моделі дозволяють оцінити особливості структури та характеру цитокін-гормональних взаємозв'язків у хлопців, хворих на ДНЗ. Формування цитокін-гормональних взаємовідносин залежить як від наявності тиреоїдної патології, так і від ступеня статевого дозрівання і відображає відмінності в механізмах формування ЗСР на тлі патології ЩЗ. Отримані нами дані свідчать про посилення ролі цитокінів у хлопців як із тиреоїдною патологією, так і ЗСР, що, ймовірно, спрямовано саме на підтримку гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. Побудовані факторні моделі, які описують 86% вибірки, демонструють існування тісного зв'язку між тиреоїдними, статевими гормонами, інсуліноподібним фактором росту-1, секстероїдзв'язуючим глобуліном, мелатоніном і цитокінами в хлопців, хворих на дифузний нетоксичний зоб.
2. Структура факторів та їх інформативність залежать як від наявності дифузного нетоксичного зоба, так і характеру перебігу пубертату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases [Text] / Luis J. Jara [et al.] // *Clinical & Developmental Immunology*. — 2006. — Vol. 13 (2-4). — P. 109-123.
2. *Besedovsky, H. O.* Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses [Text] / H. O. Besedovsky, A. del Rey // *Endocrinol. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 64-102.
3. *Klein, R. J.* The immune system as a regulator of thyroid hormone activity [Text] / J. R. Klein // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 229-236.
4. *Druckmann, X.* Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response [Text] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15, Suppl. 6. — P. 69-76.
5. *Wang, H. C.* Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor [Text] / H. C. Wang, J. R. Klein // *Crit. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 323-337.
6. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis [Text] / G. A. Cremaschi [et al.] // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 67. — P. 3171-3179.
7. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis [Text] / A. J. Klecha [et al.] // *Int. J. Immunopharmacol.* — 2000. — Vol. 22. — P. 491-500.
8. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Immune function and autoimmunity [Text] / F. Tanriverdi [et al.] // *J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 176. — P. 293-304.
9. *Straub, R. H.* Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: Viewpoint based on a systemic pathogenetic role [Text] / R. H. Straub, M. Cutolo // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 493-507.
10. Glucocorticoid Receptor-mediated Expression of Caldesmon Regulates Cell Migration via the Reorganization of the Actin Cytoskeleton [Text] / T. Mayanagi [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283 (45). — P. 31183-31196.
11. Цитокиноопосредованні механізми формування аутоімунних тиреопатій [Текст] / Т. В. Саприна [и др.] // *Клінич. і експеримент. тиреологія*. — 2010. — Т. 6, № 4. — С. 22-27.
12. Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease [Text] / C. H. Nielsen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 147 (2). — P. 287-295.
13. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метоксит-триптамина) в моче [Текст] / Г. В. Зубков [и др.] // *Сб. науч. трудов Харьковского мед. института*. — 1974. — Вып. 109. — С. 77-81.

14. *Наследов, А.* SPSS 1: Профессиональный статистический анализ данных [Текст] / А. Наследов. — СПб.: Питер, 2008. — 416 с.
15. *Турчина, С. И.* Цитокиновый профиль у мальчиков-подростков с задержкой полового созревания [Текст] / С. И. Турчина, Е. И. Плехова, Н. В. Шляхова // Пробл. эндокрин. патол. — 2010. — № 1. — С. 62–67.
16. Статеві особливості цитокинового балансу у підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб [Текст] / Н. В. Шляхова [та ін.] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. — Київ—Луганськ, 2012. — Вип. 24. — С. 388–397.
17. Complex catecholaminergic modulation of the stimulatory effect of interleukin-1b on the corticotropic axis [Text] / G. Barbanel. [et al.] // Brain. Res. — 1993. — Vol. 626. — P. 31–36.

ФОРМУВАННЯ ЦИТОКІН-ГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМВІДНОСИН У ХЛОПЦІВ, ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ НЕТОКСИЧНИЙ ЗОБ, ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНИМ ТА ПАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ПУБЕРТАТУ

Плехова О. І., Шляхова Н. В., Турчина С. І.

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

Проаналізовано цитокин-гормональні взаємозв'язки у 291 хлопця 14–17 років з урахуванням рівня статевого дозрівання та стану щитоподібної залози. Показано, що формування цитокин-гормональних взаємовідносин залежить як від наявності тиреоїдної патології, так і від ступеня статевого дозрівання і свідчить про посилення ролі цитокинів як у хлопців з тиреоїдною патологією, так і з затримкою статевого розвитку. Встановлено існування тісних зв'язків між тиреоїдними, статевими гормонами, інсуліноподібним фактором росту-1, секстероїдзв'язуючим глобуліном, мелатоніном та цитокінами (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10). Характер та структура цих зв'язків відображає відмінності у механізмах формування затримки статевого розвитку на тлі патології щитоподібної залози.

Ключові слова: хлопці, дифузний нетоксичний зоб, статеве дозрівання, цитокин-гормональні взаємовідносини.

ФОРМИРОВАНИЕ ЦИТОКИН-ГОРМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ У МАЛЬЧИКОВ С ДИФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПУБЕРТАТА

Плехова Е. И., Шляхова Н. В., Турчина С. И.

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

Проанализированы цитокин-гормональные взаимосвязи у 291 мальчика 14–17 лет с учётом уровня полового созревания и состояния щитовидной железы. Показано, что формирование цитокин-гормональных взаимоотношений зависит как от наличия тиреоидной патологии, так и от степени полового созревания и свидетельствует об усилении роли цитокинов как у мальчиков с тиреоидной патологией, так и с задержкой полового развития. Установлено существование тесных связей между тиреоидными, половыми гормонами, инсулиноподобным фактором роста-1, секстероидсвязывающим глобулином, мелатонином и цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10). Характер и структура этих связей отражает различия в механизмах формирования задержки полового развития на фоне патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: мальчики, дифузний нетоксический зоб, половое созревание, цитокин-гормональные взаимоотношения.

**FORMATION OF CYTOKINE-HORMONAL INTERACTIONS AT BOYS WITH
DIFFUSE NONTOXIC GOITER WITH PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL
PUBERTY**

O. I. Plekhova, N. V. Shlyakhova, S. I. Turchina

SI «Institute of Children and Adolescence Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Cytokine-hormonal interrelations at 291 boys aged 14–17 adjusted to level of puberty and the thyroid gland condition were analyzed. It was shown that the formation of cytokine-hormonal relationships depends on of the both on presences of thyroid pathologies and on degree of puberty. The role of cytokines increased at boys both with thyroid pathology and the sex delay development. Existence of close connections between thyroid, sex hormones, insulin-like growth factor, sex hormone-binding globulin, melatonin and cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10) also was established. The character and the structure of interactions reflected the differences in formation of mechanisms of the sex delay development against the thyroid gland pathology.

K e y w o r d s: boys, diffuse nontoxic goiter, puberty, cytokine-hormonal relationships.