

# Аннотации и рецензии



© КУРТАСОВА Л. М.

УДК 616.71-007.152:[612.017.1+616.43] (049.32)

## РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ А. А. САВЧЕНКО, М. А. ДУДИНОЙ, С. А. ДОГАДИНА «ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ». – КРАСНОЯРСК, 2014. – 111 С.

Л. М. Куртасова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра клинической иммунологии,  
зав. – д. м. н., проф. Н. И. Камзалакова.

**Резюме.** В монографии отражены современные аспекты интегрированных взаимодействий соматотропной функции гипофиза и иммунной системы, как ключевые механизмы развития иммунной недостаточности в условиях хронической гиперпродукции СТГ/ИРФ-1, показана их роль в развитии неоплазии при акромегалии. Хроническая гиперсекреция ростовых факторов при акромегалии изменяет субпопуляционную структуру, хемилуминесцентную активность и метаболизм клеток иммунной системы, что может использоваться как для разработки подходов к объективной оценке состояния иммунной системы больных, так и в дифференциальном лечении онкологических осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** акромегалия, иммунная система, метаболизм.

## REVIEW OF THE MONOGRAPH A. A. SAVCHENKO, M. A. DUDINA, S. A. DOGADINA «FEATURES OF THE IMMUNOENDOCRINE INTERACTIONS IN ACROMEGALY.» – KRASNOYARSK, 2014. – 111 P.

L. M. Kurtasova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenytsky

**Abstract.** The book contains the current aspects of integrated interactions of somatotrophic function of pituitary and the immune system, as key mechanisms for the development of immune deficiency in chronic overproduction of STG / IGF-1, shows their role in the development of neoplasia in acromegaly. Chronic hypersecretion of growth factors in acromegaly changes subpopulation structure, chemiluminescent activity and metabolism of cells of the immune system that can be used to develop approaches to an objective assessment of the state of the immune system of patients, and in the differential treatment of cancer complications of the disease.

**Key words:** acromegaly, the immune system, metabolism.

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, приводящим к ранней утрате работоспособности и преждевременной смерти пациентов. Причиной заболевания является гормоно-активная опухоль гипофиза, продуцирующая соматотропный гормон (СТГ). Больные акромегалией имеют в 4 раза больший риск развития злокачественных новообразований, чем в общей популяции. Ввиду высокого риска развития злокачественных новообразований при хронической гиперпродукции СТГ/ИРФ-1 (инсулиноподобный ростовой фактор 1) особую актуальность в настоящее время приобретают исследования состояния иммунной системы у больных акромегалией.

Исследование патологического влияния ростовых факторов на иммунную систему является одной из фундаментальных проблем современной нейроэндокринологии.

В то же время, несмотря на огромное число фундаментальных исследований о влиянии соматотропной функции гипофиза на иммунную систему, до сих пор не проводилось проспективных исследований, направленных на комплексную оценку клинико-иммунологических показателей акромегалии. В большинстве работ состояние иммунореактивности оценивалось на небольшой выборке больных и иммунологическими методами, фиксирующими преимущественно морфологические особенности клеток иммунной системы и в меньшей степени их функциональную активность. При этом в литературе отсутствуют данные, касающиеся изучения активности ферментов в лимфоцитах крови у больных акромегалией, что не позволяет охарактеризовать в целом метаболическую ситуацию в клетках иммунной системы при данном заболевании.

Учитывая, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов, основного функционально-структурного элемента иммунной системы, прежде всего, изменяют метаболизм клетки, переключая субстратный поток с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетику клетки и синтетические процессы, изменения иммунного гомеостаза не могут не иметь метаболической основы.

Все эти аспекты, имеющие практическую значимость, к сожалению, остаются недостаточно изученными, что ограничивает разработку терапевтических путей коррекции иммунных нарушений при акромегалии.

*Глава 1. Роль регуляторно-иммунологических процессов в патогенезе акромегалии.*

Известно, что нейроэндокринная и иммунная системы имеют тесные взаимосвязи, участвующие в регуляции системного гомеостаза посредством продукции идентичных регуляторных пептидов (пептидных гормонов, цитокинов, хемокинов, интегринов и других молекул).

В настоящее время убедительно доказано, что СТГ является регулятором гемопоэза и иммунных процессов. Так, выявлено положительное влияние СТГ на эритропоэз, пролиферацию Т-клеток в тимусе, а также на торможение процессов лимфопролиферации при введении антител к гормону роста. Рецепторы к СТГ и ИРФ-1 обнаружены в тимоцитах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах. При введении СТГ и ИРФ-1 отмечается повышение продукции тимоцитами интерлейкинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6), усиливается фагоцитоз, увеличивается секреция нейтрофилами и макрофагами супероксидного анион-радикала, обладающего выраженным бактерицидным действием. Под воздействием СТГ существенно увеличивается созревание лимфоидных клеток и ускоряется их трансэндотелиальная миграция. Многие авторы утверждают, что именно высокоспецифичное стимулирование СТГ/ИРФ-1 играет ведущую роль в регуляции иммунного ответа. Необходимо отметить, что СТГ и подконтрольный ему ИРФ-1 являются важнейшими модуляторами функциональной активности иммунных клеток, так как реализуют свое воздействие через рецепторный аппарат на систему внутриклеточного обмена и ряд важнейших биохимических процессов лимфоцитов.

Учитывая важную роль СТГ и ИРФ-1 в регуляции энергетических и пластических процессов лимфоцитов, предполагается, что усиление метаболизма клеток иммунной системы играет определяющее значение в обеспечении адаптационных механизмов перестройки иммунитета при таком тяжелом заболевании как акромегалия.

Кроме того, обсуждается роль изменений цитокиновой сети в развитии неоплазии при гиперсекреции СТГ. Установлено, что экспрессия таких цитокинов, обладающих хемотаксической активностью, как IL-8, гранулоцитарный хемотаксический протеин-2 и эпителиально-клеточный транспортер, находятся под контролем СТГ/ИРФ-1.

Таким образом, многочисленные фундаментальные и клинические исследования демонстрируют, что

саморегулируемая соматотропная функция гипофиза имеет ведущую роль в формировании, развитии и поддержании функциональной активности иммунной системы. Вместе с этим до настоящего времени механизмы, ответственные за нарушения функции иммунной системы при акромегалии, полностью не исследованы, что определяет необходимость более углубленного изучения данной проблемы.

*Глава 2. Клинико-гормональные характеристики и их взаимосвязь с объемом опухоли гипофиза у больных акромегалией.*

В данной главе авторы представили клиническую характеристику наблюдаемых больных акромегалией. Всего обследовано 106 больных акромегалией, состоящих в Красноярском краевом регистре. Возраст больных колебался от 27 до 77 лет и в среднем составил  $51,8 \pm 11,9$  лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2. Средний возраст при появлении первых симптомов заболевания составил  $37,8 \pm 11,8$  лет (от 8 до 60 лет), а возраст на момент диагностирования заболевания —  $42,89 \pm 12,29$  лет (от 8 до 72 лет). Длительность латентного периода акромегалии варьировала от 1 года до 25 лет, медиана — 4,67 лет, что не отличается от данных международных регистров больных акромегалией.

Клиническая картина в дебюте заболевания характеризовалась разнообразием проявлений и указывала на вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем.

Авторы исследовали взаимосвязь между гормональными показателями активности заболевания и объемом опухоли гипофиза у больных акромегалией. Результаты проведенного корреляционного анализа выявили умеренную положительную взаимосвязь между объемом опухоли гипофиза и содержанием в крови СТГ. Обращает на себя внимание наличие более слабой взаимосвязи между концентрацией ИРФ-1 и объемом опухолевой активности. Наличие столь слабой взаимосвязи авторы объясняют тем, что быстро растущие опухоли отличаются низкой видовой специализацией и поэтому, чем больше объем опухолевой ткани, тем ниже ее секреторная активность.

Одной из задач проведенного исследования являлся ретроспективный анализ эффективности ранее проведенного лечения. Из общего контингента больных акромегалией была выделена выборка из 48 пациентов, получавших октреотид длительного действия в виде первичной или адьювантной терапии непрерывно в течение трех лет в стартовой дозе 20 мг. Полученные авторами данные свидетельствуют, что длительное лечение акромегалии депонированной формой октреотида в качестве первичной или адьювантной терапии эффективно снижает уровень СТГ и ИРФ-1, а также способствует клинически значимому уменьшению объема опухоли, особенно у больных с микроаденомой гипофиза.

*Глава 3. Состояние иммунной системы и уровень НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных с активной акромегалией и клинико-лабораторной ремиссией.*

При обследовании больных акромегалией авторы установили, что изменения величин иммунологических параметров зависят от стадии активности заболевания, причем наиболее выраженные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета обнаружены у больных активной акромегалией. При этом авторы обнаружили, что независимо от стадии заболевания у больных акромегалией в периферической крови повышено содержание лимфоцитов, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>-клеток, а также относительное и абсолютное число CD16<sup>+</sup>-клеток и количество клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD25<sup>+</sup>) и поздней (CD95<sup>+</sup>) активации. Следует отметить, что характерных особенностей изменений показателей гуморального иммунитета в зависимости от стадии заболевания у больных акромегалией не выявлено. В целом, у больных акромегалией повышено содержание IgA и снижена концентрация IgM в сыворотке крови.

Результаты проведенных авторами исследований выявили у больных акромегалией изменения механизмов, ответственных за реализацию кислородного метаболизма нейтрофилов крови, что, безусловно может влиять на развитие цитопатического эффекта нейтрофилов при развитии опухолевого процесса.

При изучении активности митохондриальных НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных акромегалией обнаружено снижение активности всех исследуемых оксидоредуктаз: изоцитратдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, что отражает пониженный субстратный поток по циклу трикарбоновых кислот, вносящему наибольший вклад в процессы клеточного энергообразования. Следует отметить снижение роли малат-аспаратного шунта в энергетике лимфоцитов крови у больных акромегалией.

Кроме того, в лимфоцитах периферической крови больных акромегалией снижаются уровни аэробной и анаэробной реакции лактатдегидрогеназы, что определяет пониженный уровень интенсивности основного энергетического процесса цитоплазматического компартмента. Восполнение субстратной недостаточности в этих условиях должно происходить, прежде всего, за счет глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, что вызывает повышенное использование продуктов катаболизма липидов для внутриклеточных энергетических процессов. Однако активность этого фермента не повышается в лимфоцитах крови у больных акромегалией.

В лимфоцитах периферической крови больных акромегалией установлен низкий уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — ключевого иницирующего фермента пентозофосфатного цикла, ключевые продукты которого (НАДФН и рибозо-5-фосфат) участвуют в таких реакциях макромолекулярного синтеза, как образование нуклеиновых,

жирных кислот и стероидов. У больных акромегалией в лимфоцитах крови обнаружено снижение активности глутатионредуктазы, которая в системе глутатион-зависимой антиоксидантной системе осуществляет реакцию восстановления окисленного глутатиона.

Необходимо отметить у больных акромегалией резкое снижение прямых реакций глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ и НАДФГДГ) — ключевых реакций дезаминирования аминокислот, что отражает снижение активности реакций аминокислотного обмена в лимфоцитах периферической крови.

Следовательно, при изучении активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ у больных акромегалией выявлена низкая интенсивность внутриклеточных метаболических реакций в лимфоцитах крови. При этом уровни активности исследуемых авторами оксидоредуктаз не имели статистически значимых различий в зависимости от периода заболевания.

Используя корреляционный анализ и рассматривая нейросетевую предиктор как модель нелинейной множественной регрессии авторы выявили взаимосвязи между клинико-иммунологическими показателями, уровнями активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и концентрацией ростовых факторов в периферической крови у больных акромегалией, зависящие от стадии активности заболевания.

Таким образом, развитие иммунной недостаточности при активной акромегалии ассоциировано со снижением концентрации внутриклеточных метаболических ферментов лимфоцитов, изменением реакций кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови. Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания позволяет активировать компенсаторные возможности стимуляции апоптоза при сохранении патологических влияний ростовых факторов на компенсаторные возможности нейтрофильных гранулоцитов. Выявленные особенности взаимосвязей между показателями на разных стадиях активности акромегалии характеризуют наиболее выраженные изменения в регуляторной системе иммунитета в условиях хронической гиперфункции СТГ/ИРФ-1, что подтверждает участие иммунологических расстройств в патогенезе развития неопластических осложнений акромегалии.

Книга представляет интерес не только для эндокринологов, но и для врачей других специальностей, также рекомендуется для студентов и аспирантов вузов медико-биологического профиля.

#### Сведения об авторах

*Куртасова Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: sibmed-obozrenie@yandex.ru.*

#### Authors

*Kurtasova Lyudmila Mikhailovna — Dr. Med. Sc., Professor, Department of Clinical Immunology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky, Ministry of Health of the Russian Federation*

*Address: 1, P. Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, RF, 660022; Phone: 8 (391) 2200628; e-mail: sibmed-obozrenie@yandex.ru.*