95. *Zinkernagel R. M., Doherty P. C.* // Adv. Immunol. — 1979. — Vol. 27. — P. 51—177.

Поступила 26.09.96

I. G. Akmayev — NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGY: EVIDENCE AND HYPOTHESIS

Summary. Three regulating systems, nervous, endocrine, and immune, are involved in the maintenance of homeostasis. The interactions between the nervous and endocrine systems are well studied and give rise to the development of an independent science — neuroendocrinology. The interactions between the neuroendocrine and immune systems are intensively studied and regarded as the most promising trend of research. Numerous data available up to date permit a new outlook at the bilateral exchange of signals in the interacting systems. The present review analyzes the information shedding light on the formation of a new integrative science in biology: neuroimmunoendocrinology. Special attention is paid to the regularities underling the integration of each system in the universal operating system. Recent information on the mechanisms of interaction between the neuroendocrine and immune systems is discussed from the same viewpoint.

♦ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.379-008.64-053.2-076.5

Г. Д. Жумагалиева, Э. Г. Скрябина, В. В. Смирнов, Н. П. Микаелян, К. В. Петракова, Ю. А. Князев, А. Н. Чередеев

ИНСУЛИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Инсулин как природный ростовой фактор регулирует участие Т-лимфоцитов в клеточно-опосредованных реакциях [11, 12]. Влияние гормона на иммунокомпетентные клетки (ИКК) реализуется через мембранные рецепторы к инсулину (ИР). ИР определяется на нейтрофилах, эритроцитах, моноцитах, культивируемых фибробластах, активированных Т- и В-лимфоцитах и других инсулинчувствительных клетках человека и животных [7, 11]. До сих пор дискутируется вопрос о существовании ИР на покоящихся Т-клетках [9, 12]. Считают, что покоящиеся Т-лимфоциты лишены ИР [16] или плотность их настолько низкая, что находится за пределами чувствительности существующих методов идентификации. Антигенная или митогенная стимуляция приводит к появлению ИР, что может отражать процесс дифференцировки клетки и свидетельствовать о приобретении компетентности для ответа на стимулы, специфичные для этих рецепторов [6, 7, 13].

Экспрессия и функциональная полноценность ИР зависят от многих факторов, в том числе и от концентрации инсулина крови. Дефекты состояния ИР могут обусловливать нарушения эффекторных и иммунорегуляторных свойств ИКК и иметь патогенетическое значение при сахарном диабете (СД) [18].

В связи с особой значимостью состояния ИР на инсулинчувствительных ИКК при СД наибольший интерес представляет исследование инсулинрецепторного связывания гормона мононуклеарными клетками (МНК) и Т-лимфоцитами.

Материалы и методы

В задачи нашего исследования входило изучение инсулинсвязывающей активности (ИСА) ИР МНК и Т-лимфоцитов крови детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от длительности и состояния компенсации заболевания.

Объектом исследования служили клетки периферической крови детей (n = 31) в возрасте 7—14 лет, больных СД, находившихся в эндокринологическом отделении детской клинической больницы № 1 Москвы.

Обследованные однократно дети были разделены на 2 группы: 1-я — 15 детей с начальным диабетом (длительность до 12 мес) и 2-я — 16 детей с длительно текущим СД (от 1 года до 10 лет).

При госпитализации в стационар 3 ребенка с начальным СД были в состоянии кетоацидотической комы, 17 больных поступили в фазе декомпенсации, из них 10 с длительно текущим процессом; в декомпенсации без кетоацидоза было 11 детей.

В связи со значительной ролью углеводного обмена в функции ИКК мы сочли целесообразным разделить каждую группу обследованных на подгруппы декомпенсированных (1а, 2а) и компенсированных (1б, 2б) больных в зависимости от степени компенсации заболевания.

Показатели гликемии у декомпенсированных больных обеих обследованных групп были в пределах 10,2—23,5 мМ/л, в то время как уровень глюкозурии у детей с начальным СД варьировал в пределах до 82 г/сут, а у длительно болеющих — до 42,9 г/сут. При компенсации СД показатели углеводного обмена у больных соответствовали принятым критериям компенсации независимо от длительности заболевания.

На фоне комплексного патогенетического и симптоматического лечения проводили инсулинотерапию человеческим инсулином Actrapid и Protaphan фирмы "Novo". Суточная потребность в экзогенном инсулине составляла при декомпенсации заболевания у больных с начальным СД I типа 0,23—1,2 ЕД на 1 кг массы ребенка, с длительно текущим диабетом 0,73—1,1 ЕД/кг, а при компенсации у детей с начальным СД I типа 0,05—0,48 ЕД/кг, у длительно болеющих 0,2—1,1 ЕД/кг.

Группу сравнения составили 10 здоровых детей. МНК выделяли из периферической крови методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла—верографина по A. Böyum [5]. Т-обогащенную фракцию лимфоцитов получали выделением Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК) при повторном центрифугировании в градиенте плотности фиколла—верографина; для реакции розеткообразования использовали эритроциты барана, обработанные нейраминидазой.

ИР ИКК изучали in vitro по инсулинсвязывающей способности МНК и Т-лимфоцитов радиоиммунным методом конкурентного вытеснения радиоактивного инсулина возрастающими концентрациями немеченого гормона [14].

ИСА, выраженную в процентах, рассчитывали по формуле

$$ИСА = \frac{А - Б}{А} \cdot 100;$$

где А — общее связывание (в имп/мин/кл.), Б — неспецифическое связывание в присутствии немеченого гормона в дозе 100 имп/мин/кл.).

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента—Фишера.

ИСА МНК и Т-лимфоцитов крови детей с СД I типа

Группа обследованных	ИСА	
	МНК	Т-лимфоциты
Здоровые (n = 10)	21,43 ± 3,91	—
1-я (n = 15)	28,85 ± 4,08*	20,99 ± 3,91
подгруппа 1а	25,94 ± 5,07	16,62 ± 4,29
подгруппа 1б	33,95 ± 4,97*	31,20 ± 4,10
2-я (n = 16)	23,03 ± 4,22	19,70 ± 5,69
подгруппа 2а	25,68 ± 5,08	12,45 ± 5,56
подгруппа 2б	17,73 ± 4,09*	37,85 ± 4,67

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — с группой здоровых детей ($p < 0,05$), две — с подгруппой 1б ($p < 0,01$).

Результаты и их обсуждение

ИСА МНК у здоровых детей составляла 21,43 ± 3,91% и варьировала в пределах 15,3—30,2%. Средние значения ПСА МНК в целом по группам обследованных больных составляли 28,85 ± 4,08% при начальном и 23,03 ± 4,22% при длительно текущем диабете (см. таблицу).

Если по средним значениям ИСА не обнаружено существенных различий, зависящих от длительности заболевания, то в зависимости от степени компенсации выявлены отчетливые различия: в подгруппе 1б — повышение ИСА (33,95 ± 4,96%; $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми), в подгруппе 2б — снижение ИСА (17,73 ± 4,09%; $p < 0,01$ по сравнению с подгруппой 1б). При декомпенсации заболевания по средним значениям ИСА не выявлено различий между подгруппами 1а (25,94 ± 5,07%) и 2а (25,68 ± 5,08%).

ИСА Т-лимфоцитов крови здоровых детей не выявлена (см. таблицу), что согласуется с мнением об отсутствии или низкой плотности ИР на покоящихся Т-клетках в отличие от активированных Т-лимфоцитов [3, 16].

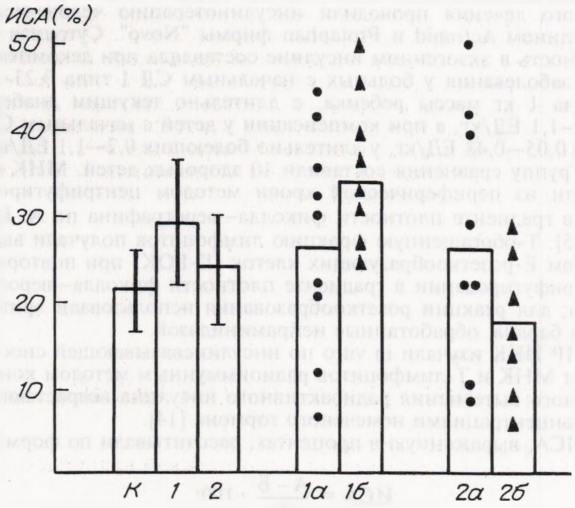

Рис. 1 ИСА МНК крови детей с СД I типа.

Здесь и на рис. 2: *1* — группа больных с начальным СД I типа; *2* — группа больных с длительно текущим СД I типа; 1а, 2а — подгруппы декомпенсированных больных; 1б, 2б — подгруппы компенсированных больных; *К* — группа здоровых детей. Кружки и треугольники — число наблюдений.

При СД вследствие активации ИКК, в том числе Т-клеток [2, 3, 8], Т-лимфоциты больных обладали ИСА, и средние значения (1-я группа — 20,99 ± 3,91%; 2-я — 19,70 ± 5,69%) в целом по группам практически не отличались от ИСА МНК здоровых детей (21,43 ± 3,91%). По сравнению с МНК на Т-фракции лимфоцитов получены другие закономерности изменения ИСА. Если характер изменений ИСА Т-клеток при начальном диабете был однотипен, то при длительно текущем — противоположен изменениям ИСА МНК: в подгруппе 2а на фоне некоторого повышения ИСА МНК (25,68 ± 5,08%) обнаружено значительное снижение активности ИР на Т-клетках (12,45 ± 5,56%). Напротив, в подгруппе 2б отмечена сниженная на МНК (17,73 ± 4,09%) и резко повышенная на Т-фракции лимфоцитов ИСА (37,85 ± 4,6%), что можно объяснить снижением ИСА моноцитов и В-лимфоцитов.

В связи с широкими пределами колебаний индивидуальных значений ИСА МНК и Т-лимфоцитов (рис. 1, 2) представляет интерес анализ активности ИР в зависимости от клинико-метаболического состояния больного и длительности заболевания. У декомпенсированных больных обеих групп наиболее низкая активность ИР как МНК, так и Т-лимфоцитов (до 10%) обнаружена при начальном диабете только у детей, поступивших в состоянии кетоацидотической комы и декомпенсации с кетоацидозом, а при длительно текущем СД — и у детей при декомпенсации без кетоза. Этим больным также была необходима интенсифицированная инсулинотерапия, как правило, с увеличением доз вводимого гормона. Снижение ИСА может быть признаком развития инсулинорезистентности [1].

Наиболее высокая активность ИР Т-лимфоцитов (1-я группа — 30—41%, 2-я группа — 37—61%) была характерна для компенсированных больных обеих групп, поступивших преимущественно в состоянии декомпенсации с кетоацидозом. У этих же больных клинико-метаболическая компенсация была достигнута при последовательном снижении доз получаемого инсулина.

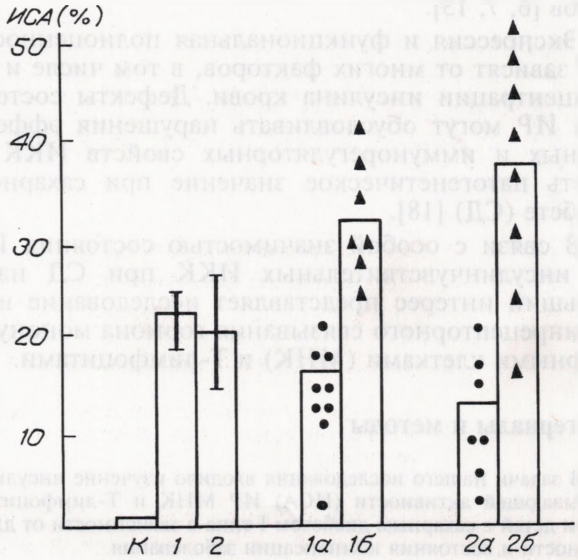

Рис. 2 ИСА Т-лимфоцитов крови детей с СД I типа.

Таким образом, высокая вариабельность индивидуальных значений ИСА МНК и Т-лимфоцитов, возможно, связана как с гетерогенностью обследованный больных, так и с многообразием дефектов ИР у клинически однородной группы.

Известно, что разные популяции ИКК обладают различной ИСА ИР, которая зависит как от количества клеток, имеющих ИР, так и от изменения авидности и аффинности рецепторов [17] и их киназной активности [10]. Кроме того, нельзя исключить блокирующего действия избытка инсулина, инсулиноподобных ростовых факторов [15, 19] и специфических антирецепторных антител [4], а также перекрестного связывания ИР с антигенами HLA-системы [20]. Одно звено или совокупность нескольких повреждающих звеньев регуляции экспрессии ИР на ИКК наряду с гетерогенностью количественных параметров популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов при СД могут обусловливать нарушения как экспрессии, так и функционирования самих рецепторов с последующим изменением эффекторных и иммунорегуляторных свойств клеток. В то же время снижение действия описанных выше факторов при метаболической компенсации наряду с увеличением количества Т-лимфоцитов могут объяснять наблюдаемое нами повышение ИСА фракции Т-лимфоцитов. Состояние ИР при СД важно не только для диагностики уровня и степени нарушений рецепторного аппарата ИКК, но и для дифференцированного подхода к адекватной инсулинокоррекции.

Выводы

1. Т-лимфоциты детей с СД I типа в отличие от клеток здоровых обладают выраженной ИСА, уровень которой значительно выше в фазе компенсации независимо от длительности заболевания.

2. Выявленные различия в характере и степени изменения ИСА МНК и Т-лимфоцитов в зависимости от клинико-метаболического состояния и длительности заболевания свидетельствуют о глубине нарушений рецепторного аппарата ИКК при СД I типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вахрушева Л. Л., Микаелян Н. П., Князев Ю. А., Сергеева Н. А.* // Педиатрия. — 1989. — № 11. — С. 16—18.
2. *Alviggi L., Hoskins P. J., Pike D. A.* et al. // Lancet. — 1984.— Vol. 2 — P. 4—6.
3. *Bach J. F.* // Endocrinol. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 4. — P. 516—542.
4. *Batersch H., Thompson R. A., Odugbesan O., Barnett A. H.* // Clin. exp. Immunol. — 1983. — Vol. 71, N 1. — P. 185—190.
5. *Boyum A.* // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Suppl. 97. — P. 77—82.
6. *Buffington C. K., El-ShiekhT., Kitabchi A. E., Matteri R.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1986. — Vol. 134, N 1. — P. 412—419.
7. *Capesn J., Magre J., Reynet C.* et al. // Ann. Med. interne. — 1990. — Vol. 141, N 2. — P. 145—155.
8. *De Berardinis P.* et al. // Clin. Immunol. Irnmunopathol. — 1994. — Vol. 73, N 3. — P. 362—366.
9. *Delovitch T. L., Phillips M. L., Naquet P.* et al. // Progress in Immunol. 6-th International Congress of Immunology. — Orlando, 1986. —Vol. 1. — P. 238 — 254.
10. *Haring H., Obermaier B., Ermel B.* et al. // Diabet. Metab. — 1987. — Vol. 13, N 3 bis. — P. 284—285.
11. *Helderman J. H., Strom T. B.* // Nature. — 1978. — Vol. 274. — P. 62—63.
12. *Helderman J. H., Auso K., Rosenstock J., Raskin P.* // J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 79, N 2. — P. 566—571.
13. *Kahn C. R., White M. F.* // Ibid. — 1988. — Vol. 82. — P. 1151—1156.
14. *Kasuga M., Karlsson F. A., Kahn C. R.* // Science. — 1982. — Vol. 215. — P. 185 — 107.
15. *Kozak R. W., Haskell., Greenstein L. A.* et al. // Cell Immunol. — 1987. — Vol. 109, N 2. — P. 318—331.
16. *Kumagai J. I., Akijama H., Iwashita S.* et al. // J. Immunol. — Vol. 125, N 4. — P. 1249—1254.
17. *Olefsky J. M., Reaven J. M.* // J. clin. Invest. — 1974. — Vol. 54. — P. 1323.
18. *Roep B. O., De Vries R. R. P.* // Eur. J. clin. Invest. — 1992. — Vol. 22, N 11. — P. 697—711.
19. *Roth J., Neville D. M., Kahn C. R., Jordon P.* // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 226 — P. 227.
20. *Samson M., Cousin J. L., Fhimann K.* // J. Immunol. — 1986. — Vol. 13, N 7. — P. 2293—2298.

Поступила 02.04.96

G. D. Zhumagaliyeva, E. G. Skryabina, V. V. Smirnov, N. P. Mikaelyan, K. V. Petrakova, Yu. A. Knyazev, A. N. Cheredeyev — INSULIN-BINDING ACTIVITY OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

Summary. Insulin-binding activity (IBA) of the peripheral blood mononuclears and T-lymphocytes was studied in children with type I diabetes mellitus of different duration and with a different degree of compensation. An increase of the m,ononuclear IBA was observed during the compensation phase in patients with initial diabetes and a reduction of receptor binding of insulin by mononuclears in those with a lingering disease. Changes in the IBA of T-lymphocytes and mononuclears were similar in initial diabetes and opposite in a lingering disease: an increase of mononuclear IBA and an appreciable decrease of T-cell IBA during decompensation and a decrease of mononuclear IBA andf a drop of hormone binding by T-cells during compensation. In initial diabetes the IBA of mononuclears was the lowest in children with ketoacidotic coma and ketoacidosis and in a protracted course of the disease without ketosis they were the lowest in patients in need of intensive insulin therapy with increased doses of the hormone. These data on the status of lymphocyte receptors in diabetics with type I disease will be useful for aessesing the disease severity and for developing differentiated approaches to adequate insulin therapy.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.441-003.822-036.21-084(470.316)

Ю. К. Александров, Ю. Н. Агапитов, М. М. Кузнецов

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В ЯРОСЛАВЛЕ

Кафедра хирургии педиатрического факультета (зав. — проф. Г. А. Суханов), кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. А. А. Чумаков) Ярославской государственной медицинской академии

В конце 50-х годов были получены убедительные данные о том, что Ярославская область является очагом зобной эндемии [7]. Причиной развития эндемического зоба у населения являлись геолого-химические особенности местности: среднее и сильноподзолистые почвы данного региона отличаются очень низким содержанием йода, что отражается на составе воды и продуктов питания.