

## ОСОБЕННОСТИ ИНТЕГРИРОВАННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ СОМАТОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ АДЕНОГИПОФИЗА И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Догадин С.А.<sup>1</sup>, Дудина М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, Россия (660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, улица Партизана Железняка, дом 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

В обзоре представлены сведения о взаимосвязях между ГР и иммунной системой. Представлены современные данные о носителях соматотропной функции аденогипофиза и их связь с иммунной системой. Обсуждается влияние ростовых факторов на популяционный и субпопуляционный состав CD-экспрессирующих лимфоцитов, функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, внутриклеточный метаболизм клеток иммунной системы, модуляцию апоптоза. Подробно описана роль нарушений соматотропной функции аденогипофиза и иммунной системы в генезе развития неопластических процессов. Существующие изменения в иммунной системе в условиях хронической гиперсекреции ростовых факторов, а также интегрированные иммуноэндокринные взаимодействия представляются важными факторами, принимающими активное участие в патогенезе развития неоплазий, непосредственно влияющих на выживаемость больных, при таком заболевании, как акромегалия.

Ключевые слова: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста I типа, иммунная система, неоплазии.

## THE INTEGRATED FEATURES INTERACTION OF SOMATOTROPIC ADENOHYPHYSIS FUNCTION AND IMMUNE SYSTEM

Dogadin S.A.<sup>1</sup>, Dudina M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk, Russia (660022, Russia, Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, P. Geleznyaka street,1), e-mail: rector@krasgmu.ru

The review presents the data of interaction between GH and immune system. It presents the modern information about media of somatotropic adenohypophysis function and their relationship with the immune system. Discusses the influence of growth factors on population and subpopulation structure CD-expressing lymphocytes, functional activity of neutrophil granulocytes, the intracellular metabolism of the immune system, modulation of apoptosis. The article described in detail the role of pituitary somatotroph function and immune system violations in the genesis of neoplastic processes development. The existing immune changes in chronic growth factors excess condition, and the close immunoendocrine interaction are important factors that are involved in the pathogenesis of neoplasms development, in such disease as acromegaly, decreasing of patients lifespan.

Key words: growth hormone, insulin-like growth factor I, the immune system, neoplasms.

Соматотропная функция аденогипофиза играет исключительно важную роль в поддержании оптимального уровня функциональной и пролиферативной активности всех клеток организма. К гормональным носителям соматотропной функции относятся гормон роста (ГР, соматотропин) и инсулиноподобные ростовые факторы (ИФР) – ИФР-I и ИФР-II, которые вместе с соответствующим рецепторным аппаратом и комплексом связывающих белков (ИФРСБ), составляют уникальную морфо-функциональную ось, принимающую непосредственное участие в интеграции разнонаправленных метаболических процессов [9,13]. Иммуногенез под влиянием ГР проявляется в стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, активации макрофагов, ускорении их миграции, захватывающей способности и продукции ими цитокинов. Выявлено положительное влияние ГР на эритропоэз,

дифференцировку и пролиферацию Т-клеток в тимусе [21]. В эксперименте, при введении соматотропина и ИФР-I отмечается повышение продукции тимоцитами интерлейкинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), усиливается фагоцитоз, увеличивается секреция нейтрофилами и макрофагами супероксидного аниона, обладающего выраженным бактерицидным действием [23, 46]. Под воздействием ГР и ИФР-I существенно ускоряется созревание лимфоидных клеток и их трансэндотелиальная миграция [29, 31]. Наглядным примером влияния соматотропной активности гипофиза на иммунную систему могут быть карликовые мыши Снелл, имеющие мутацию гипофизарно-специфичного транскрипционного фактора (Pit1). Врожденная мутация в гене Pit1 у этих животных приводит к недоразвитию иммунной системы, прогрессирующей потере малых лимфоцитов в вилочковой железе и уменьшению количества иммунных клеток в периферической крови [47]. Многие авторы утверждают, что именно высокоспецифичное, сигнальное функционирование ГР/ИФР-I оси играет ведущую роль в модуляции иммунного ответа [4, 24, 31, 36, 40]. В этом плане интересны изменения популяционного состава лимфоцитов у больных с активной акромегалией, характеризующиеся увеличением Т-клеточной активности наряду с подавлением дифференцировки В-лимфоцитов в плазмциты и, соответственно, угнетением выработки иммуноглобулинов [14]. Имеются сообщения о том, что длительная гиперсекреция ГР/ИФР-I ингибирует хемотаксическую активность нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов. В условиях *in vitro* при избыточном количестве ГР и пролактина в сыворотке крови происходит модуляция иммунного ответа в сторону снижения хемотаксиса нейтрофилов [18, 20]. Этим показано, что популяционный состав лимфоцитов, процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, а также функциональная активность клеток иммунной системы находятся под контролем гормонально-гуморальной ГР/ИФР-I – оси [38].

Следует отметить о существующих в литературе данных, свидетельствующих о возможности образования ГР лимфоидными клетками. Показано, что ген ГР экспрессируется в тканях иммунной системы: в селезенке, лимфатических узлах, тимусе [18, 30, 33]. В пользу локальных ГР-зависимых механизмов регуляции функционирования иммуноцитов свидетельствует и гомологичность структуры рецептора ГР лимфоцитов человека со структурой рецептора ГР, экспрессированного на клетках печени [28]. Установлено, что рецепторы к этим ГР и соматостатину экспрессируются как на первичных эпителиальных клетках тимуса, так и на зрелых тимоцитах [33]. Вероятно, рецепторы к ГР экспрессируются на тимоцитах, как в ранний, синтетический период клеточного цикла, так и в более позднюю митотическую фазу роста и деления клеток. Впервые предположение о возможной роли ГР и подконтрольного ему ИФР-I в развитии канцерогенеза появилось 50 лет назад, когда было

обнаружено что введение супрафизиологических доз соматотропина вызывает неопластические изменения [7, 44]. Длительное введение крысам очень высоких доз ГР (3 мг/день в течении 16 месяцев) приводило к развитию первичной лимфоидной гиперплазии и лимфосаркомы легких у этих животных [42]. Позднее появились сведения о развитии неоплазий и продолжающемся росте первичных опухолей у больных, получающих заместительную терапию рекомбинантным ГР [16, 19]. В середине 1980-х годов в литературе появились сообщения о высоком риске смерти больных акромегалией от онкологических заболеваний, особенно от колоректального рака. Показано, что эпителиальные клетки толстой кишки у больных акромегалией характеризуются повышенной пролиферативной активностью, которая прямо пропорциональна уровню ИФР-I в крови [23, 45]. Интересно и то, что у больных, уже имеющих полипы, скорость возникновения новых аденом напрямую зависит от содержания ГР и ИФР-I в крови. Более того, было обнаружено, что рецептор для ИФР-I экспрессируется не только в нормальных эпителиоцитах кишечника, но и в клетках колоректальных аденом и карцином больных с нормальным уровнем ГР в периферической крови [3]. Показано, что важную роль в развитии рака молочной железы играет экспрессия рецептора ГР в опухолевой ткани железы [18]. Этим можно объяснить появляющуюся гипертрофию грудных желез у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами соматотропина [44]. Существуют данные, что ИФР-I и ИФР-II играют ведущую роль в андрогензависимой пролиферации нормального, а также опухолевого эпителия предстательной железы (ПЖ) [10]. По результатам других клинических исследований у мужчин с различной степенью активности акромегалии отмечено достоверно значимое увеличение ПЖ [8, 11]. В связи с этим ИФР-I характеризуется как независимый прогностический фактор риска развития рака ПЖ. В последующем, наблюдаемый прогрессивный рост опухолей, на фоне хронического избытка ГР, стали связывать с изменением состояния мембранного цитоскелета, которое приводит к нарушению клеточного деления, адаптации формы клетки ко внешним воздействиям, патологическому экзо- и эндоцитозу [35]. Также, отмечено, что результатом взаимодействия гормон-рецепторного комплекса ИФР-I - рецептор являются изменения в секреции противоопухолевых молекул, заключающиеся в инактивации фермента  $\beta$ -гликоген-3-киназы и снижение миграционной, стабилизационной и транскрипционной активности  $\beta$ -катенина. Ослабление клеточных контактов, которые обеспечивает  $\beta$ -катенин, не только играет ключевую роль в инициации начальных стадий развития колоректального рака, бронхогенного карциноида, рака щитовидной железы, но и определяет начало и дальнейшее развитие метастазирования [17, 47]. Помимо этого, с повышенной продукцией ГР/ИФР-I связывают изменение внутриклеточного метаболизма

лимфоцитов и высокую цитотоксическую активность гранулоцитарных клеток крови у больных акромегалией [38]. В пользу изменений композиционного состава лимфоцитов при длительной гиперпродукции ГР свидетельствуют результаты иммуногистохимического исследования биоптатов, взятых при колоноскопии из десяти точек слизистой оболочки толстого кишечника больных акромегалией [12, 16]. Было установлено, что снижение количества В-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK-клеток) и повышение уровня зрелых Т-лимфоцитов при акромегалии имеют взаимосвязь с активностью заболевания. Авторы объясняют механизм перерождения слизистой оболочки кишечника у этих больных снижением количества Т-хелперов и дефектами гуморального звена иммунитета, что приводит к недостаточному локальному синтезу иммуноглобулинов и низкой противоопухолевой защите. Кроме того, ухудшение функциональных способностей фагоцитирующих клеток у онкологических больных связывают с непосредственной гиперпродукцией ИФР-I самой опухолью [22, 26, 27]. В настоящее время в литературе обсуждается целый ряд биологических механизмов, объясняющих ассоциацию гиперсекреции ростовых факторов и развитие неоплазий. К ним относятся: видоизменения в структуре ИФРСБ, прямое, ростстимулирующее действие ИФР-I, местная продукция других факторов роста и белков, гипертрофия и гиперплазия мягких тканей, паренхимы и стромы всех внутренних органов, а также расстройство различных видов метаболизма [7, 35]. Соматотропная функция гипофиза находится в тесном взаимодействии с системой глюкозного гомеостаза, прежде всего за счет отрицательного влияния ИФР-I и ИФРСБ на тканевую чувствительность к инсулину. Длительное воздействие высоких доз ГР приводит к развитию стойкой ИР [41]. Согласно современным представлениям, ИР представляет собой провоцирующий фактор в предрасположенности к развитию ряда онкологических заболеваний [25, 44, 46]. Наглядной иллюстрацией к вышесказанному могут послужить результаты открытого проспективного исследования А. Colao и соавт. [15]. Анализируя результаты колоноскопии, проведенной 210 больным акромегалией, авторы делают вывод, что уровень иммунореактивного инсулина плазмы натощак является самым доказательным предиктором новообразований кишечника. По данным американских исследователей у женщин с ИР и высоким уровнем ИФР риск развития карциномы молочной железы возрастает в 2-3 раза, при этом риск развития опухоли не зависит от того, какая изоформа ИФР преобладает [37]. В этой связи необходимо обратить внимание на антиапоптотическое действие ИФР-I и инсулина. Благодаря сходству химической структуры, эти гормоны способны в какой-то степени перекрестно связываться с рецепторами, чем, возможно, и объясняется присущая им смешанная биологическая активность, которая осуществляется через митогенное и антиапоптотическое действие [7]. Особый интерес в

этом плане заслуживают изменения в иммунной системе, возникающие при таком тяжелом нейроэндокринном заболевании, как акромегалия. Феномен неблагоприятного воздействия на лимфоциты избытка ГР/ИФР-I является ключевым в теории метаболической иммунодепрессии [1]. Идея о решающем значении ГР не только в контроле пролиферации и дифференцировки, но и в регуляции метаболизма клеток иммунной системы позволяет считать, что при акромегалии происходит искажение механизмов иммунологического ответа [35, 43, 44]. Обсуждается и роль изменений цитокиновой сети в развитии неоплазий при гиперсекреции ГР. Экспрессия таких цитокинов, обладающих хемотаксической активностью, как интерлейкин-8, гранулоцитарный хемотаксический протеин-2, рост-ассоциированный онкоген, нейтрофил-активирующий пептид-2 и эпителиально-клеточный транспортер, находятся под контролем ГР/ИФР-I оси [29, 45]. В то же время и сами цитокины участвуют в регуляции секреции ростовых факторов. Например, макрофагальный фактор некроза опухоли- $\alpha$  регулирует продукцию ИФР-I, колоний-стимулирующие факторы индуцируют экспрессию мРНК молекулы ИФР-I, а уменьшение синтеза мРНК ИФР-I зависит от секреции такого продуцирующегося Т-лимфоцитами цитокина, как  $\gamma$ -интерферон [46]. Известно, что одной из биологических функций цитокинов является поддержание численности иммунных клеток путем модуляции программы их апоптотической гибели [34, 39]. Ростовые факторы в свою очередь осуществляют регуляцию пролиферации клеток и выступают на разных уровнях сигнальных путей в качестве мессенджеров апоптогенного стимула [2]. Как указывалось выше, в настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих участие ГР и ИФР-I в торможении программированной клеточной смерти [3, 32]. Блокирование апоптоза под действием ГР связано с повышенной экспрессией лиганда рецептора активатора фактора транскрипции Каппа В, а также со снижением синтеза проапоптотического белка Вах и гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR $\gamma$ ) [5, 25]. Было обнаружено, что секреция PPAR $\gamma$  компенсаторно увеличивается в процессе деления эпителиоцитов в культуре клеток рака толстой кишки [9, 47].

Таким образом, многочисленные фундаментальные и клинические исследования демонстрируют, что саморегулируемая соматотропная функция гипофиза играет ведущую роль в формировании, развитии и поддержании функциональной активности иммунной системы. Нарушения в функционировании ГР/ИФР-I оси сопряжены с такими реакциями иммунной системы, как аномальный апоптоз и изменение экспрессии CD-рецепторов иммуноцитов, активация цитотоксических Т-лимфоцитов, цитокинового статуса, которые создают благоприятные условия для развития неоплазий. Вместе с этим в литературе отсутствует комплексная оценка композиционного состава и функционального состояния

клеток иммунной системы, связанных с повышением активности гормонально-гуморальной ГР/ИФР-I оси, что определяет необходимость более углубленного изучения данной проблемы.

### Список литературы

1. Кулинский В. И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 365-379.
2. Парахонский А. П. // Фунд. исслед. – 2008. – № 10. – С. 40-41.
3. Adenis A., Peyrat J., Hecquet B. et al. // Eur. J. Can. – 1995. – Vol. 31a, №1. – P. 50-55.
4. Baeza I., Alvarado, C. Ariznavarreta et al. // Neuroimmunomod. – 2008. – Vol. 15, № 4-6. – P. 279-284.
5. Bogazzi F., Ultimieri F., Raggi F. et al. // Endocrinol. - 2004. – Vol. 145, № 7. – P. 3353-3362.
6. Biller B. The network for the enhancement of endocrinology and oncology knowledge: a case - based consideration of current practice in Cushing s disease and acromegaly / B. Biller, M. Sheppard // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.- 2009. – Vol. 23, № 1 – P. 1- 4.
7. Butler A. A., Yakar S., Gevolb J.H. et al. // Comp. Biochem. Physiol. – 1998. – Vol. 121. – P. 19-26.
8. Chan J.N., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al. // Science. – 1998. – Vol. 279, № 5350. – P. 563-566.
9. Colao A., Balzano A., Ferone D. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1997. – Vol. 47. – P. 23-28.
10. Colao A. Prostatic Hyperplasia: An Unknown Feature of Acromegaly / A. Colao, P. Marzullo, D. Ferone // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, №7. – P. 2606-2607.
11. Colao A. Effect of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor I on Prostate Diseases: An Ultrasonographic and Endocrine Study in Acromegaly, GH Deficiency, and Healthy Subjects / A. Colao, P. Marzullo // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 84, №6. – P. 1986-1991.
12. Colao A., Auriemma R., Lombardi G. et al. // Endocr. Rev. – 2011. – Vol. 32. – 247-271.
13. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25, №1. – P. 102–152.
14. Colao A., Marzullo P., Ferone D. et al. // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. - 2003.- Vol. 23. – P. 953-964.
15. Colao A., Pivolenello R., Aueriemma R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, №10. – P. 3854-3860.
16. Day P., Frohman L., Rivello G. H. et al. // Pituitary. – 2007. – Vol. 10, №3. – P. 311-319.

17. Desbois-Mouthon C., Cadoret A., Eggelpoel M. et al. // *Oncogene*. – 2001. – Vol.20, №2. – P. 252 - 259.
18. Dorshkind D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency / D. Dorshkind, D. Horseman // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 292-312.
19. Ergun-Longmire B., Mertens A., Mitby P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, №9. – P. 3494-3498.
20. Fajas L., Auboeuf D., Raspe E. et al. // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 18779–18789.
21. Ferone D., Hagen P., Koetsveld P. et al. // *Endocrinol.* – 1999. – Vol. 140, №1. – P. 373-380.
22. Furstenberger G. Insulin-like growth factors and cancer / G. Furstenberger, H. Sann // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 298 – 302.
23. Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer // *Horm. Res.* - 1999. – Vol. 51, №3. – P. 34-41.
24. Hansen T., Thiel S., Dall R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. – Vol. 86. – P. 5383 - 5388.
25. Jeay S., Sonenshein G., Kelly P. et al. // *Endocrinol.* - 2001. – Vol. 142, № 1. – P. 147 - 156.
26. Jeay S., Sonenshein G., Postel-Vinay M. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. –Vol. 188. – P. 1 –7.
27. Jeay S., Sonenshein G., Postel-Vinay M. et al. // *Mol. Endocrinol.* - 2000. – Vol. 14. – P. 650 - 661.
28. Kelley K. W. From hormones to immunity: the physiology of immunology // *Brain. Behav. Immun.* – 2004. – Vol.18, №2. – P. 95-113.
29. Khardori R. Infection, immunity, and hormones/endocrine interactions / R. Khardori, A. Adamski, N. Khardori // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* – 2007. - Vol. 21. – P. 601-615.
30. Khorram O. The influence of aging and sex hormones on expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in the human immune system / O. Khorram, M. Garthwaite, T.Golos // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. - Vol. 86, №7. – P. 3157-3161.
31. Kooijman R. Prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor-I in the immune system / R. Kooijman, E. Hooghe-Peters, R. Hooghe // *Adv. Immunol.* - 1996. - V.63. - P.377- 454.
32. Kooijman R. IGF-I inhibits spontaneous apoptosis in human granulocytes / R. Kooijman, A. Coppens, E. Hooghe-Peters // *Endocrinol.* - 2002. – Vol. 143, №4. – P. 1206 - 1212.
33. Landreth K. Insulin-like growth factor-I regulates pro-B cell differentiation / K. Landreth, R. Narayanan, K. Dorshkind // *Blood.* – 1992. - Vol.80, №5. - P. 1207-1212.
34. Lefebvre A.M., Chen I., Desreumaux P. et. al. // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 4. – P. 1053 –1057.

35. Loeper S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk / S. Loeper, S. Ezzat // Rev. Endocr. Metab. Dis. – 2008. – Vol. 9, №1. – P. 41-58.
36. Long E. Involvement of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in proliferation and differentiation of murine bone marrow-derived macrophage precursors / E. Long, H. Huynh, X. Zhao // Endocrinol. - 1998. - Vol. 9. - P. 185 -192.
37. Malins D. C., Polissar N. L., Schaefer S. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. – 1998. – Vol. 95, №13. – P. 7637–7642.
38. Mello-Coelho V., Gagnerault M., Souberbielle J. et al. // Endocrinol. – 1998. - Vol. 139. – P. 3837-3842.
39. Michaylira C. Z., Ramocki N.M., Simmons J. G. et al. // Endocrinol. – 2006. – Vol. 147, №4. – P. 1632–1641.
40. Mocchegiani E., Paolucci P., Balsamo A. et al. // Horm. Res. - 1990. – Vol. 33. – P. 248-255.
41. Moller D.E. Detection of an alteration in the insulin-reseptor gene in a patient with insulin resistance, acantosis nigricans and polycystic ovarian syndrome / D.E. Moller, J.S. Flier // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1526-1532.
42. Moon H.D., Simpson M.E., Li C.H. et al. // Cancer. Res. – 1950. – Vol. 14. – P. 297-308.
43. Pollak N.M. Insulin-like growth factors and neoplasia / N.M. Pollak, E.S. Schernhammer, S.E. Hankinson // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol.4, №7. – P. 505-518.
44. Renehan A. Acromegaly, growth hormone and cancer risk / A. Renehan, B. Brennan // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 639 – 657.
45. Renehan A.G., Connell J. O., Halloran D.O. et al. // Horm. Metab. Res. - 2003. – Vol.35, № 11-12. – P. 70-81.
46. Renehan A., Tyson M., Egger M. et al. // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9612. – P. 569-578.
47. Robbins K., McCabe S., Scheiner T. et al. // Clin. Exp. Immunol. - 1994. – Vol. 95, № 2. – P. 337 - 342.

#### **Рецензенты:**

Гоголашвили Н.Г., д.м.н., заведующий кардиологическим отделением клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск;

Куртасова Л.М., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск.