© САВЧЕНКО А.А., ДУДИНА М.А., ДОГАДИН С.А.

УДК 616.71-007.152 : 612.017.1

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСЕТЕВОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

А.А. Савченко^{1,2}, М.А. Дудина², С.А. Догадин²

¹ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, вр.и.о. директора — д.м.н., проф. Э.В. Каспаров;

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра физиологии имени проф.

А.Т. Пшоники, зав. — д.м.н., проф. А.А. Савченко; кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО, зав. — д.м.н. проф.

И.В. Демко.

Цель исследования. Изучение иммунологических показателей и нейросетевая оценка их информативности у больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии.

Материалы и методы. Обследовано 106 больных акромегалией: 88 человек на стадии активной акромегалии и 18 пациентов с ремиссией акромегалии. Методом непрямой иммунофлуоресценции и с помощью иммуноферментного анализа исследованы иммунологические показатели крови. Оценка информативности осуществлялась с помощью нейросетевого классификатора Panalyzer 4,0.

Результаты. Обнаружены зависимые от стадии заболевания изменения в клеточном звене иммунной системы, которые определяются количеством субпопуляций Т-лимфоцитов и уровнем клеток, экспрессирующих активационные молекулы. Изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови больных акромегалией не зависят от стадии заболевания. Наиболее информативными показателями модели нейросетевого классификатора явились процентное содержание хелперной и эффекторной субпопуляций Т-лимфоцитов и клеток с экспрессией активационных рецепторов.

Заключение. Особенности функционирования иммунитета при активной акромегалии заключаются в развитии состояния гиперреактивности иммунной системы, которое характеризуется повышенной активацией клеточного звена иммунной системы при дисбалансе гуморального иммунитета. На стадии ремиссии акромегалии наблюдается тенденция к нормализации показателей клеточного звена иммунитета, но при сохранении высокого уровня содержания В-лимфоцитов и NK-клеток и при повышении количества клеток, экспрессирующих CD25- и CD95-рецепторы. С помощью нейросетевого классификатора подтверждена высокая информативность лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры, а также количество хелперных и эффекторных Т-клеток в иммунопатогенезе акромегалии.

Ключевые слова: активная акромегалия, ремиссия акромегалии, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, информативность.

PECULIARITIES OF THE NEURAL NETWORK INFORMATIVITY OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

A.A. Savchenko^{1,2}, M.A. Dudina², S.A. Dogadin²

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of medical problems of the North,

²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Aim of the research. To study the immunological parameters and neural network evaluation of its informativity in patients with active acromegaly and in a state of remission.

Materials and methods. The study involved 106 patients with acromegaly: 88 people at the stage of active acromegaly and 18 patients with remission of acromegaly. The method of indirect immunofluorescence and by immunosorbent assay were investigated immunological parameters of blood. Evaluation of information was carried out with the help of neural network classifier Panalyzer 4,0.

Results. *There were found the changes, dependent on the stage of the disease in the cellular part of the immune system, which are determined by the number of subpopulations of T-lymphocytes and the level of cells, expressing the activation molecules. Changes in concentrations of immunoglobulins in serum of acromegalic patients don't depend on the stage of the disease. The most informative indices of neural network classifier were the percentage of helper and effector subpopulation T-lymphocytes and cells with expressing the activation receptors.*

Conclusion. *Features of functioning immune system with active acromegaly are to develop the state of hyperactivity of the immune system, which is characterized by increased activation of the cellular component of the immune system in an imbalance of humoral immunity. In remission acromegaly has the trend towards normalization of indexes of cellular immunity, but while high level of B-lymphocytes and NK-cells and by increasing the number of cells expressing and CD95-CD25- receptors. Using neural network classifier was confirmed high informativity of lymphocytes expressing activation markers and the number of helper and effector T cells in the immunopathogenesis of acromegaly.*

Key words: *active acromegaly, remission of acromegaly, T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK-cells, the informativity.*

Введение

Акромегалия относится к категории нейро-эндокринных заболеваний, характеризующихся патологически высоким уровнем клеточной пролиферативной активности, приводящей не только к прогрессирующему развитию у больных множественных морфофункциональных и обменных изменений, но и к ускоренному истощению резервных возможностей организма. Основной причиной заболевания является наличие гормонально-активной опухоли аденогипофиза с автономной гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ), стимулирующего секреторную и пролиферативную деятельность всех клеток организма [2,6,11]. К наиболее частым системным осложнениям акромегалии относятся кардиореспираторные нарушения, артериальная гипертензия, остеоартропатии, сахарный диабет, вызванные длительным воздействием на организм повышенных концентраций СТГ и инсулиноподобного фактора роста I типа (ИРФ-I) [5,8,10].

В настоящее время убедительно доказано, что СТГ является регулятором гематопоетических и иммунных процессов. Тесное взаимодействие между соматотропной функцией гипофиза и лимфогематопоетической системой подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Выявлено положительное влияние СТГ на эритропоэз, пролиферацию Т-клеток в тимусе, на ускорение гематопоеза [2]. Рецепторы к СТГ обнаружены на тимоцитах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах,

гранулоцитах, дендритных клетках [5,7]. Однако изменения со стороны иммунной системы при акромегалии до сих пор изучены недостаточно. При этом в иммунопатогенез фактически любого иммунопатологического состояния вовлечена вся иммунная система [3,4]. В связи с этим, перспективным является системная оценка информативности иммунологических показателей у больных акромегалией.

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунологических показателей и нейро-сетевая оценка их информативности у больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии.

Материалы и методы

В исследование включено 106 больных акромегалией (69 женщин и 37 мужчин), средний возраст — $51,8 \pm 11,9$ лет. Продолжительность латентного периода (срок от появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза) — от 0 до 25 лет (медиана составила 5,7 лет). Диагноз акромегалии был выставлен на основании анамнеза, объективного осмотра, данных магнитно-резонансной томографии гипофиза и гормонального обследования. Показатели активной стадии акромегалии основывались на международном соглашении участников Гипофизарного общества и Европейской нейроэндокринологической ассоциации от 2005 года и включали в себя следующие положения: клинические признаки активности процесса,

превышение уровня СТГ в сыворотке крови более 0,4 нг/мл натощак, содержание ИРФ-I выше соответствующей возрастной и половой нормы, а также отсутствие подавления уровня СТГ менее 1 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 граммами глюкозы [9]. Стадия полной клинико-лабораторной ремиссии акромегалии диагностировалась при снижении уровня СТГ натощак до 0,4 нг/мл, а также подавлении СТГ в ходе ОГТТ с 75 г глюкозы менее 1 нг/мл. Определение содержания в сыворотке крови СТГ и ИРФ-I проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов СТГELISA (DBC, Канада) и ИРФ-I ELISA (IDS, США). На момент включения в исследование медикаментозное лечение акромегалии октреотидом длительного действия (Сандостатин® ЛАР, НовартисФарма, Швейцария) проводилось у 85 (80,1%) больных. Из них после нейрохирургического лечения — 10 (11,7%) пациентов и после лучевого воздействия — 19 (22,3%) человек. У 56 (65,8%) больных октреотид ЛАР применялся в качестве первичного лечения акромегалии. В качестве контроля обследовано 85 не родственных здоровых людей в возрасте 22-65 лет.

У всех обследованных методом непрямой иммунофлуоресценции, используя FITC-меченые моноклональные антитела фирмы ТОО «Сорбент» (г. Москва), определяли CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺ и CD95⁺-лимфоциты. Дополнительно производили подсчет процентного соотношения CD4⁺/CD8⁺ клеток. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область, Россия). Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA (IgA/CD19⁺), IgM (Ig M/CD19⁺) и IgG (IgG/CD19⁺).

Анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ StatisticaforWindows 7.0 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентиями (C₂₅-C₇₅). Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

Оценка информативности иммунологических показателей осуществлялась с помощью нейросетевого классификатора Panalyzer 4.0. Информативность оценивалась измерением сигнала, подаваемого на входные синапсы нейросетевой модели и представлена в относительных единицах (о.е.) [1].

Результаты и обсуждение

Согласно представленным критериям у 88 (83,0%) больных диагностирована активная стадия акромегалии: уровень базального СТГ составил 16,89 нг/мл [7,38; 45,19], СТГ на 60 и 120 минуте ОГТТ — 10,58 нг/мл [4,29; 39,38] и 11,58 нг/мл [4,69; 33,00] соответственно, а медиана ИРФ-I превышала верхнюю границу возрастной и половой нормы в 2-6 раз. Стадия полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания диагностирована у 18 (17,0%) больных с уровнем базального СТГ — 0,29 нг/мл [0,18; 0,39] и концентрацией ИРФ-I соответствующей возрастным и половым нормам.

При обследовании больных акромегалией было установлено, что изменения величин иммунологических параметров зависит от стадии активности заболевания. Причем наиболее выраженные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета обнаружены у больных активной акромегалией (табл. 1). Только у больных данной группы в периферической крови на 28,2 % снижено количество лейкоцитов и на 20,9 % повышено процентное содержание CD4⁺-лимфоцитов. Независимо от стадии заболевания у больных акромегалией в крови повышено относительное количество лимфоцитов и CD8⁺-клеток. Однако у больных активной акромегалией повышение уровня CD8⁺-лимфоцитов проявляется более выражено, чем при ремиссии заболевания.

Независимо от стадии заболевания у больных акромегалией в периферической крови повышено относительное и абсолютное количество CD16⁺-клеток и процентный уровень CD19⁺-лимфоцитов (табл. 2). Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25- и CD95-рецепторы, у больных акромегалией повышено в обеих группах, однако при ремиссии заболевания уровень повышения процентного и абсолютного количества клеток с активационными рецепторами более выражен, чем при активной акромегалией.

Таблица 1

**Состояние Т-клеточного иммунитета у больных с активной акромегалией
и клинко-лабораторной ремиссией (Me, C₂₅ - C₇₅)**

Показатели	Контроль (n=85) 1		Активная акромегалия (n=88) 2		Ремиссия (n=18) 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75	4,50-7,25	4,13	3,50-5,13	5,00	4,50-5,00
Лимфоциты, %			p ₁ <0,001			
	37,0	31,0-43,0	41,0	35,0-48,0	48,0	42,0-51,0
Лимфоциты, 10 ⁹ /л			p ₁ =0,040		p ₁ =0,032	
	2,09	1,52-2,73	1,75	1,34-2,07	2,00	2,30-2,70
CD3 ⁺ , %	65,0	57,0-72,0	68,0	35,0-85,0	69,0	61,0-77,0
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,29	0,91-1,79	1,25	0,83-1,66	1,61	1,40-1,82
CD4 ⁺ , %	43,0	35,0-48,0	52,0	36,0-61,0	49,0	42,0-56,0
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ =0,031			
	0,83	0,56-1,26	0,81	0,54-1,19	1,14	0,99-1,29
CD8 ⁺ , %	28,0	22,0-34,0	43,0	25,0-50,0	38,0	27,0-41,0
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ <0,001		p ₁ =0,040 p ₂ =0,045	
	0,57	0,38-0,86	0,55	0,45-1,07	1,13	0,88-1,38
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,48	1,12-1,85	1,25	0,98-1,50	1,03	0,93-1,14

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с контрольными величинами; p₂ – статистически значимые различия с показателями больных активной акромегалией.

Таблица 2

**Содержание CD16⁺–, CD19⁺–, CD25⁺– и CD95⁺–лимфоцитов у больных
с активной акромегалией и клинко-лабораторной ремиссией (Me, C₂₅ - C₇₅)**

Показатели	Контроль (n=85) 1		Активная акромегалия (n=88) 2		Ремиссия (n=18) 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , %	18,0	14,0-22,0	28,0	20,0-36,0	30,0	21,0-40,0
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ =0,021		p ₁ =0,037	
	0,36	0,24-0,55	0,45	0,38-0,83	0,50	0,38-0,92
CD19 ⁺ , %			p ₁ =0,035		p ₁ =0,028	
	15,0	11,0-20,0	27,0	16,0-41,0	28,0	20,0-40,0
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ <0,001		p ₁ =0,019	
	0,32	0,21-0,42	0,36	0,27-0,67	0,38	0,28-0,68
CD25 ⁺ , %	18,0	14,0-23,0	36,0	15,0-43,0	46,0	34,0-59,0
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ <0,001		p ₁ =0,015 p ₂ =0,031	
	0,38	0,24-0,54	0,48	0,27-0,78	0,85	0,47-1,03
CD95 ⁺ , %			p ₁ =0,018		p ₁ =0,019 p ₂ =0,033	
	10,0	7,0-17,0	17,0	8,0-33,0	23,0	16,0-35,0
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л			p ₁ =0,029		p ₁ =0,024 p ₂ =0,041	
	0,18	0,11-0,36	0,25	0,17-0,50	0,61	0,36-0,81
			p ₁ =0,031		p ₁ =0,029 p ₂ =0,042	

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с контрольными величинами; p₂ – статистически значимые различия с показателями больных активной акромегалией.

Рис. 1. Информативность иммунологических показателей в моделях нейросетевого классификатора Контроль – Активная акромегалия и Контроль – Ремиссия акромегалии.

С помощью нейросетевого классификатора определена информативность иммунологических показателей у больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии. Установлено, что в нейросетевой модели классификатора Контроль – Активная акромегалия наиболее информативными являются следующие показатели: относительное количество CD3⁺-клеток, лимфоцитов и CD25⁺-клеток (рис. 1, а). В нейросетевой модели классификатора Контроль – Ремиссия акромегалии наиболее информативными являются процентное содержание CD25⁺-, CD4⁺- и CD19⁺-клеток (рис. 1, б). При нейросетевой классификации больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии наиболее информативными показателями являются CD95⁺-, CD25⁺- и CD8⁺-лимфоциты (рис. 2).

В целом, на фоне относительного лимфоцитоза популяционный состав лимфоцитов крови у больных акромегалией характеризуется повышением процентного содержания В-лимфоцитов и количества НК-клеток. У больных активной акромегалией на фоне лейкопении в периферической крови увеличивается количество клеток хелперной и цитотоксической фракций Т-лимфоцитов. Повышенное

содержание цитотоксических Т-лимфоцитов также сохраняется и на стадии ремиссии, но с тенденцией к снижению к контрольному уровню.

Рис. 2. Информативность иммунологических показателей в модели нейросетевого классификатора Активная акромегалия – Ремиссия акромегалии.

Нейросетевым классификатором подтверждается значимость Т- и В-лимфоцитов в иммунопатогенезе акромегалии. Причем в нейросетевой модели классификации лиц контрольной группы и больных активной акромегалией максимальная информативность связана с Т-лимфоцитами, а при классификации лиц контрольной группы и пациентов, находящихся в ремиссии, высокой информативностью обладают $CD4^+$ -клетки и В-лимфоциты. В число наиболее информативных показателей при нейросетевой классификации больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии входит относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов. В число наиболее информативных показателей всех моделей нейросетевой классификации в нашем исследовании входят количественные показатели лимфоцитов, экспрессирующих активационные молекулы — $CD25$ и $CD95$.

$CD25$ является α -цепью рецептора для интерлейкина-2 (IL-2), стимулирующего пролиферативную активность лимфоцитов [10]. Экспрессия $CD25$ на поверхности лимфоцитов приводит к формированию гетеродимерного комплекса, аффинность которого к IL-2 возрастает на 2 порядка. Следовательно, у больных акромегалией в периферической крови возрастает количество активированных лимфоцитов, причем при ремиссии заболевания содержание клеток, экспрессирующих рецептор к IL-2, дополнительно возрастает. Значимость содержания $CD25^+$ -лимфоцитов у больных акромегалией также подтверждается высокой информативностью показателя во всех моделях нейросетевого классификатора, как относительно показателей контрольной группы, так и при классификации больных активной акромегалией и находящихся в состоянии ремиссии. Также необходимо отметить, что в состав Т-лимфоцитов, экспрессирующих $CD25$ -рецептор, входит популяция регуляторных Т-клеток, которые контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через супрессию функций Т-эффекторных клеток [10,12].

Трансмембранный белок $CD95$ (также определяется как Fas-рецептор, TNFRSF6 и APT1) принадлежит к семейству рецепторов, индуцирующих апоптоз, и, в свою очередь, входит в состав суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей [13,14]. Инициация апоптоза через рецептор $CD95$

происходит после связывания проапоптотического лиганда $CD95L$ ($CD178$) или воздействия на рецептор агонистических антител. Известно, что $CD95$ -рецептор экспрессируется на завершающей стадии иммунного ответа, когда появляется необходимость удаления избытка активированных эффекторных клеток. Следовательно, можно предположить, что повышенное количество лимфоцитов, экспрессирующих $CD25$ - и $CD95$ -рецепторы, у больных акромегалией является компенсаторной реакцией супрессии иммунных процессов, стимулированных высокими концентрация СТГ и ИРФ-I.

С помощью корреляционного анализа обнаружено, что у лиц контрольной группы концентрация базального СТГ отрицательно и слабо взаимосвязана с абсолютным количеством лимфоцитов ($r = -0,30$, $p = 0,049$), $CD3^+$ ($r = -0,30$, $p = 0,047$) и $CD8^+$ -клеток ($r = -0,32$, $p = 0,035$). В то же время у больных активной акромегалией выявляются только положительные и более тесные корреляционные связи: концентрация базального СТГ взаимосвязана с процентным количеством $CD3^+$ ($r = 0,45$, $p = 0,044$) и $CD4^+$ -клеток ($r = 0,50$, $p = 0,025$), уровень концентрации ИРФ-I также положительно коррелирует с относительным и абсолютным содержанием $CD3^+$ -лимфоцитов ($r = 0,59$, $p = 0,006$ и $r = 0,60$, $p = 0,005$). У больных в ремиссии акромегалии взаимосвязей СТГ и ИРФ-I с показателями Т-клеточного иммунитета не обнаружено. Однако, у больных данной группы выявляются положительные взаимосвязи базального уровня СТГ с относительным содержанием $CD16^+$ ($r = 0,71$, $p = 0,033$) и $CD19^+$ -клеток ($r = 0,71$, $p = 0,031$). Таким образом, корреляционный анализ подтверждает, что на фоне высоких уровней СТГ и ИРФ-I в периферической крови больных активной акромегалией увеличивается количество Т-лимфоцитов. Причем, у больных данной группы регуляторные взаимосвязи между СТГ и ИРФ-I и Т-лимфоцитами противоположны выявленным у лиц контрольной группы. В результате лечения больных уровень СТГ и ИРФ-I в крови нормализуется, что приводит к полной потере регуляторных взаимосвязей данных гормонов с Т-лимфоцитами, в то же время появляются положительные корреляционные связи СТГ с НК-клетками и В-лимфоцитами.

Таблица 3

Концентрация IgA, IgM и IgG и уровни их относительного синтеза у больных с активной акромегалией и клинико-лабораторной ремиссией (Me, C_{25} - C_{75})

Показатели	Контроль (n=85) 1		Активная акромегалия (n=88) 2		Ремиссия (n=18) 3	
	Me	C_{25} - C_{75}	Me	C_{25} - C_{75}	Me	C_{25} - C_{75}
Ig A, г/л	1,80	1,20-3,10	2,32	0,77-2,70	2,37	1,64-2,69
			$p_1 < 0,001$		$p_1 = 0,017$	
Ig M, г/л	1,20	0,51-1,80	0,27	0,09-0,43	0,29	0,09-0,32
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
IgG, г/л	11,21	8,35-15,48	9,89	4,75-22,52	15,44	11,89-20,47
IgA/CD19+, нг/кл.	5,83	3,29-12,47	1,85	0,89-3,40	1,39	0,87-2,95
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
IgM/CD19+, нг/кл.	4,07	1,65-9,17	0,98	0,71-2,20	1,04	0,83-2,15
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
IgG/CD19+, нг/кл.	39,07	23,81-65,82	12,64	10,93-21,03	10,04	8,93-20,05
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с контрольными величинами; p_2 – статистически значимые различия с показателями больных активной акромегалией.

Характерных особенностей в изменениях показателей гуморального иммунитета в зависимости от стадии заболевания у больных акромегалией не обнаружено (табл. 3). В целом, у больных акромегалией в сыворотке крови повышено содержание IgA и снижена концентрация IgM и уровни относительного синтеза IgA, IgM и IgG. С помощью корреляционного анализа обнаружено, что у лиц контрольной группы концентрация СТГ положительно взаимосвязана с количеством IgA в сыворотке крови ($r = 0,41$, $p = 0,013$). У больных активной акромегалией не выявлено корреляционных связей СТГ и ИРФ-I с показателями гуморального звена иммунной системы. В то же время, у больных акромегалией, находящихся в ремиссии, также установлены положительные взаимосвязи базального СТГ с IgA ($r = 0,79$, $p = 0,012$) и IgG ($r = 0,70$, $p = 0,035$), а концентрации ИРФ-I с уровнем IgG ($r = 0,75$, $p = 0,020$) в сыворотке крови. Следовательно, у больных акромегалией на фоне высоких уровней СТГ и ИРФ-I наблюдается дисбаланс концентрации основных классов иммуноглобулинов. Снижение уровней относительного синтеза основных классов иммуноглобулинов при акромегалии, по-видимому, определяется выходом в периферическую кровь функционально незрелых форм В-лимфоцитов. Примечательно, что концентрация иммуноглобулинов и уровни их относительного синтеза у больных акромегалией не различаются в зависимости от стадии заболевания. Вероятно, это

связано с тем, что для изменений величин данной группы показателей требуется большее время, чем для изменений значений параметров клеточного звена иммунной системы. Однако с помощью корреляционного анализа установлено, что появление корреляционных взаимосвязей между уровнями СТГ и ИРФ-I и концентрациями иммуноглобулинов при ремиссии отражает тенденцию к формированию регуляторных механизмов соответствующих выявленным у лиц контрольной группы.

Заключение

Таким образом, особенности функционирования иммунитета в условиях патологической гиперсекреции СТГ и ИРФ-I заключаются в развитии состояния гиперреактивности иммунной системы, которое характеризуется повышенной активацией клеточного звена иммунной системы при дисбалансе гуморального иммунитета. Активация клеточного звена иммунной системы определяется повышением количества Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-клеток, увеличением содержания В- и NK-клеток, у также увеличением уровня клеток в периферической крови, экспрессирующих маркер ранней активации и Fas-рецептор. На стадии ремиссии акромегалии наблюдается тенденция к нормализации показателей клеточного звена иммунитета, но при сохранении высокого уровня содержания В- и NK-лимфоцитов и при повыше-

нии количества клеток, экспрессирующих CD25- и CD95-рецепторы. С помощью нейросетевого классификатора подтверждена высокая информативность лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры, а также хелперные и эффекторные субпопуляции Т-клеток в иммунопатогенезе акромегалии. Накопленные к настоящему времени данные о роли нарушений в иммунной системе при акромегалии немногочисленны и отрывочны. Однако, очевидна перспективность использования полученных данных в поисках новых подходов и средств лечения осложнений акромегалии.

Литература

1. Гришкевич Н.Ю., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности информативности морфологического состава лимфоцитов крови при нейросетевой классификации показателей здоровых детей и с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. — 2002. — Т. 9, № 4. — С. 25-27.
2. Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А. Взаимосвязь соматотропной функции гипофиза и иммунной системы и их роль в развитии неоплазий // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59, № 1. — С. 30-34.
3. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Рузаева Л.А., Шмидт А.Р. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпетической инфекцией // Вопросы вирусологии. — 2002. — Т. 47, №3. — С. 45-48.
4. Крюкова Е.В., Савченко А.А., Манчук В.Т., Осокина И.В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа I // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 7-10.
5. Савченко А.А., Дудина М.А., Догадин С.А. Особенности иммуноэндокринных взаимодействий при акромегалии. — Красноярск: ООО «Версона», 2014. — 111 с.
6. Capatina C., Wass J.A. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly // J. Endocrinol. — 2015. — Vol. 226, № 2. — P. 141-160.
7. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Panza N., Pivonello R., Orio F.Jr., Grande G., Bevilacqua N., Lombardi G. Lymphocyte subset pattern in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, №2. — P. 125-128.
8. Găloiu S., Poiană C. Current therapies and mortality in acromegaly // J. Med. Life. — 2015. — Vol. 8, № 4. — P. 411-415.
9. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F., Chanson P., Frohman L.A., Gaillard R., Ghigo E., Ho K., Jaquet P., Kleinberg D., Lamberts S., Laws E., Lombardi G., Sheppard M.C., Thorner M., Vance M.L., Wass J.A., Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly // Europ. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153. — P. 737-740.
10. Park M.J., Shin J.S., Kim Y.H., Hong S.H., Yang S.H., Shin J.Y., Kim S.Y., Kim B., Kim J.S., Park C.G. Murine mesenchymal stem cells suppress T lymphocyte activation through IL-2 receptor α (CD25) cleavage by producing matrix metalloproteinases // Stem Cell Rev. — 2011. — Vol. 7, № 2. — P. 381-393.
11. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2015. — Vol. 83, № 1. — P. 3-14.
12. Tang C.L., Lei J.H., Guan F., Li Y.L., Liu R., Grevelding C.G., Jiang M.S., Dong HF. Effect of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 on CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in murine schistosomiasis japonica // Exp. Parasitol. — 2014. — Vol. 136. — P. 74-78.
13. Tanimura Y., Kon M., Shimizu K., Kimura F., Kono I., Ajisaka R. Effect of 6-day intense Kendo training on lymphocyte counts and its expression of CD95 // Eur. J. Appl. Physiol. — 2009. — Vol. 107, № 2. — P. 227-233.
14. Ziegler C., Finke J., Grulich C. Features of cell death, mitochondrial activation and caspase dependence of rabbit anti-T-lymphocyte globulin signaling in lymphoblastic Jurkat cells are distinct from classical apoptosis signaling of CD95 // Leuk. Lymphoma. — 2016. — Vol. 57, № 1. — P. 177-182.

References

1. Grishkevich N.Yu., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Features of informativity at morphological structure of blood lymphocytes in the neural network classification parameters of healthy children and with obesity // Bulletin of new medical technologies. — 2002. — Vol. 9, № 4. — P. 25-27.
2. Dogadin S.A., Dudina M.A., Savchenko A.A. Interconnection of somatotrophic function of pituitary and the immune system and their role in the development of neoplasia // Problems of endocrinology. — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 30-34.

3. Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Ruzaeva L.A., Schmidt A.R. Features of the metabolism of immunocompetent cells in children with recurrent herpes infection // *Problems of Virology*. – 2002. – Vol. 47, №3. – P. 45-48.
4. Kryukova E.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T., Osokina I.V. Features of immunity in children and adolescents with different duration of diabetes mellitus type I // *Problems of Endocrinology*. – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 7-10.
5. Savchenko A.A., Dudina M.A., Dogadin S.A. Features of immunoendocrine interactions at acromegaly. – Krasnoyarsk: ООО «Versona», 2014. – 111 p.
6. Capatina C., Wass J.A. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly // *J. Endocrinol*. – 2015. – Vol. 226, № 2. – P. 141-160.
7. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Panza N., Pivonello R., Orio F.Jr., Grande G., Bevilacqua N., Lombardi G. Lymphocyte subset pattern in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Invest.* – 2002. – Vol. 25, №2. – P. 125-128.
8. Găloiu S., Poiană C. Current therapies and mortality in acromegaly // *J. Med. Life*. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 411-415.
9. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F., Chanson P., Frohman L.A., Gaillard R., Ghigo E., Ho K., Jaquet P., Kleinberg D., Lamberts S., Laws E., Lombardi G., Sheppard M.C., Thorner M., Vance M.L., Wass J.A., Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly // *Europ. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153. – P. 737-740.
10. Park M.J., Shin J.S., Kim Y.H., Hong S.H., Yang S.H., Shin J.Y., Kim S.Y., Kim B., Kim J.S., Park C.G. Murine mesenchymal stem cells suppress T lymphocyte activation through IL-2 receptor α (CD25) cleavage by producing matrix metalloproteinases // *Stem Cell Rev.* – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 381-393.
11. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2015. – Vol. 83, № 1. – P. 3-14.
12. Tang C.L., Lei J.H., Guan F., Li Y.L., Liu R., Greveling C.G., Jiang M.S., Dong H.F. Effect of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 on CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in murine schistosomiasis japonica // *Exp. Parasitol.* – 2014. – Vol. 136. – P. 74-78.
13. Tanimura Y., Kon M., Shimizu K., Kimura F., Kono I., Ajisaka R. Effect of 6-day intense Kendo training on lymphocyte counts and its expression of CD95 // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 227-233.
14. Ziegler C., Finke J., Gröllich C. Features of cell death, mitochondrial activation and caspase dependence of rabbit anti-T-lymphocyte globulin signaling in lymphoblastic Jurkat cells are distinct from classical apoptosis signaling of CD95 // *Leuk. Lymphoma*. – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 177-182.

Сведения об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, заведующий кафедрой физиологии имени проф. А.Т. Пшоники, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3Г; тел.: 8(391)2280683; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Дудина Маргарита Ангеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, 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)201508; e-mail: margo85_@bk.ru.

Догadin Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, главный эндокринолог Красноярского края.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)201508; e-mail: sadogadin@gmail.com.

Authors

Savchenko Andrey Anatolievich – Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Laboratory of molecular cell physiology and pathology, FGBNU Institute of Medical Problems of the North, Head of the Department of Physiology named after Prof. A.T. Pshonik, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky.

Address: 3 g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF, phone: 8 (391) 2280683; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Dudina Margarita Andreevna – Cand.Med.Sci., Assistant, Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF, phone: 8 (391) 201508; e-mail: margo85_@bk.ru.

Dogadin Sergey Anatolievich – Dr.Med.Sci., Professor, Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Chief endocrinologist of the Krasnoyarsk Region.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF, phone: 8 (391) 201508; e-mail: sadogadin@gmail.com.