

Изменение цитокинового профиля у здоровых детей и подростков на этапах полового созревания



Н.В. Шляхова, Е.И. Плехова

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

Цель исследования — оценить изменение показателей цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и стадии полового созревания и изучить их взаимосвязь с уровнем половых стероидов.

Материалы и методы. Сывороточные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α были изучены у 223 практически здоровых детей 7—19 лет (118 мальчиков и 105 девочек) на этапах полового созревания методом иммуноферментного анализа. Концентрации тестостерона и эстрадиола были измерены радиоиммунным методом. Для установления ассоциаций между полом, стадиями полового созревания и уровнями цитокинов использовался одномерный дисперсионный анализ. Взаимосвязи между возрастом, уровнем половых стероидов и показателями цитокинового профиля анализировали с помощью регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 снижаются, а ИЛ-4 увеличиваются на протяжении периода полового созревания. Концентрация ИЛ-2 имеет возрастные пики в начале и в конце полового созревания, которые в большей степени выражены у девочек. Уровни ИЛ-10 достоверно снижаются у девочек, а ИЛ-4 повышаются у мальчиков по окончании периода полового созревания относительно их концентраций в препубертате. Концентрации ИЛ-6 и ФНО- α негативно, а ИЛ-4 положительно были связаны с уровнем тестостерона у мальчиков.

Выводы. Концентрации цитокинов в сыворотке крови зависят от стадии полового созревания и пола ребенка, ассоциируются с возрастом и уровнем половых стероидов, что необходимо учитывать при оценке уровней цитокинов в педиатрической практике.

Ключевые слова: цитокины, дети, половое созревание.

Сегодня не вызывает сомнения существование Половой предрасположенности к ряду заболеваний [30]. Так, аутоиммунные заболевания более распространены у женщин, в то время как у мужчин отмечается более высокий уровень смертности от инфекционных заболеваний. Высказывается предположение о возможной связи указанных половых различий с продукцией цитокинов. Мужчины по сравнению с женщинами характеризуются большей продукцией цитокинов Т-хелперов (Th) 2 типа и меньшим количеством цитокинов Th 1 типа (Th1) [5, 11], баланс между которыми считают главным фактором в развитии аутоиммунных болезней. Половой диморфизм в иммунной системе может

быть связан как с различиями в уровнях половых стероидов, так и с характером экспрессии генов иммунного ответа [2]. В экспериментальных исследованиях было показано, что гены врожденного иммунитета положительно регулируются у половозрелых самцов, у которых продуцируются более высокие уровни ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в ответ на инфекционный стимул. Напротив, гены адаптивного иммунитета положительно регулируются у половозрелых самок, у которых продуцируются значительно более высокие уровни цитокинов и хемокинов, влияющих на производство антител. Обращает внимание, что половые различия в функционировании иммунной системы часто проявляются именно у

Стаття надійшла до редакції 20 лютого 2014 р.

Плехова Олена Ігорівна, д. мед. н., проф., заст. директора інституту
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
E-mail: iozdp@ukrpost.ua

половозрелых животных, что свидетельствует о возможной роли половых гормонов в силе и направленности иммунного ответа. Предполагается, что защитный эффект тестостерона лежит в основе меньшей восприимчивости мужчин к аутоиммунным заболеваниям, в то время как эстрогены влияют на уровни продукции иммуноглобулинов у половозрелых самок мыши через Fas-FasL путь [19, 21].

Вероятно, предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям формируется во время полового созревания, являющегося периодом интенсивной молекулярной, физиологической и анатомической перестройки организма. Гормональные изменения, происходящие в течение пубертата, закладывают основу биологических различий, которые сохраняются на протяжении жизни и могут определять течение болезней у мужчин и женщин.

Интерлейкины функционируют как межклеточные мессенджеры, обладая способностью изменять активность таргетных клеточных популяций. Знание физиологических механизмов возрастных изменений цитокиновой сети необходимо для лучшего понимания патологических состояний. Однако диагностическая оценка этих параметров зависит от знания нормальных сывороточных концентраций. Тем не менее, данные о физиологических уровнях цитокинов у детей, особенно в период полового созревания, немногочисленные и разрозненные. Кроме того, концентрации многих цитокинов связаны с количеством и распределением жировой ткани, которая изменяется с ростом и развитием ребенка и имеет выраженный половой диморфизм, модулируемый гормонами надпочечников и половыми стероидами [38].

Цель исследования — оценить изменение показателей цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и стадии полового созревания и изучить их взаимосвязь с уровнем половых стероидов.

Материалы и методы

Содержание интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-4,

ИЛ-10 в сыворотке крови было изучено у 223 детей и подростков 7–19 лет (118 мальчиков и 105 девочек) с гармоничным физическим и соответствующим паспортному возрасту половым развитием в период отсутствия интеркуррентных заболеваний и обострения хронической патологии. Степень развития вторичных половых признаков оценивалась по классификации Таннера согласно «Протоколам оказания специализированной помощи детям с эндокринной патологией» (Киев, 2006). Отклонения от 50% индекса массы тела (ИМТ) соответственно возрасту и полу были в пределах одного среднего квадратического отклонения. В зависимости от стадии полового созревания по Таннеру дети были распределены на 5 групп (табл. 1).

Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α измеряли количественным сэндвич-методом иммуноферментного анализа (ELISA, ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Сыворотка была получена путем центрифугирования утренних образцов крови и сохранялась в замороженном виде не более 4-х месяцев. Уровни половых стероидов тестостерона и эстрадиола определяли радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов Immunotech (Чехия).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 19.0. Различия между группами устанавливались с помощью одномерного дисперсионного анализа. Проверку однородности дисперсии проводили с помощью критерия Левене. Данные представлены как среднее [95 % доверительный интервал (95 % ДИ)]. Для установления ассоциаций между возрастом, уровнем половых стероидов и показателями цитокинового профиля использовали регрессионный (стандартизированные коэффициенты β).

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении сывороточных уровней цитокинов во время полового созревания (табл. 2).

Таблица 1
Распределение детей по стадиям полового созревания, возрасту и ИМТ

Показатель	Стадия полового развития (по Таннеру)				
	I	II	III	IV	V
Мальчики, n	22	19	29	31	17
Девочки, n	24	15	14	27	25
Возраст, годы					
мальчики	8,50 \pm 1,59	11,92 \pm 1,21	14,42 \pm 0,75	16,02 \pm 0,66	17,09 \pm 0,38
девочки	7,69 \pm 0,73	11,05 \pm 1,15	13,21 \pm 0,66	15,20 \pm 0,67	17,35 \pm 1,31
ИМТ, кг/м ²					
мальчики	16,23 \pm 1,06	16,39 \pm 1,95	17,64 \pm 1,63	19,91 \pm 2,02	20,81 \pm 1,78
девочки	15,16 \pm 1,22	16,39 \pm 1,72	18,17 \pm 1,32	19,88 \pm 2,19	19,57 \pm 1,91
z-score ИМТ					
мальчики	0,13 \pm 0,59	-0,11 \pm 0,57	-0,19 \pm 0,42	-0,17 \pm 0,34	0,19 \pm 0,65
девочки	-0,19 \pm 0,77	0,16 \pm 0,49	-0,18 \pm 0,65	0,13 \pm 0,33	-0,22 \pm 0,40

Уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 имели тенденцию к снижению по мере полового созревания без статистически значимых различий между мальчиками и девочками (рисунок, А, Б).

Концентрация ФНО- α уменьшалась со II стадии по Таннеру и достоверно не отличалась у мальчиков и девочек на разных стадиях пубертата (рисунок, В). Достоверное снижение содержания ФНО- α относительно препубертатного возраста отмечалось у девочек на III–IV стадиях полового созревания.

Изменение концентрации ИЛ-2 имело разнонаправленный характер в течение полового созревания и зависело от пола (рисунок, Д). Его уровни увеличивались с появлением вторичных половых признаков, в большей степени у девочек. Затем содержание ИЛ-2 у девочек уменьшалось на III–IV стадии по Таннеру с последующим увеличением к окончанию пубертатного периода. У мальчиков минимальная концентрация ИЛ-2 отмечалась на III стадии по Таннеру и впоследствии возрастала до достижения дефинитивной стадии полового созревания. Уровни ИЛ-2 были достоверно выше у девочек на II стадии по Таннеру относительно препубертатного возраста, однако из-за их большой вариабельности не было установлено статистически значимых различий между мальчиками и девочками.

Содержание ИЛ-10 незначительно увеличивалось вначале полового созревания, постепенно

снижалось до достижения половой зрелости и не зависело от пола. Достоверные изменения концентрации ИЛ-10 относительно препубертатного уровня определялись у девочек на III–V стадиях по Таннеру (рисунок, Е).

Уровни ИЛ-4 постепенно повышались на всем протяжении пубертата и также не зависели от пола. Статистически значимое повышение концентрации ИЛ-4 определялось у мальчиков на III–V стадиях по Таннеру.

Регрессионный анализ показал, что содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 отрицательно связано с возрастом ($\beta = -0,14$, $p = 0,037$; $\beta = -0,14$, $p = 0,042$; $\beta = -0,19$, $p = 0,006$ и $\beta = -0,27$, $p = 0,001$ соответственно). Уровни ИЛ-4, наоборот, были положительно ассоциированы с возрастом ($\beta = 0,21$, $p = 0,003$). Взаимосвязи между концентрацией ИЛ-2 и возрастом установлено не было.

В корреляционном анализе между уровнем половых стероидов и цитокинов было установлено, что ФНО- α обратно связан с тестостероном у мальчиков ($\beta = -0,32$, $p = 0,003$), причем эта взаимосвязь не зависела от возраста ($\beta = -0,30$, $p = 0,016$). Концентрации ИЛ-6 негативно, а ИЛ-4 – положительно коррелировали с уровнем тестостерона у мальчиков ($\beta = -0,24$, $p = 0,024$ и $\beta = 0,27$, $p = 0,02$ соответственно). Не было установлено достоверных взаимосвязей уровня половых стероидов и цитокинов у девочек.

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и уровня полового созревания; М [95 % ДИ]

Показатель	Пол	Стадия полового развития (по Таннеру)				
		I	II	III	IV	V
ИЛ-1 β	мальчики	2,66 [1,81; 3,52]	2,06 [1,28; 3,05]	1,94 [1,5; 2,42]	1,9 [1,48; 2,42]	1,92 [1,2; 2,75]
	девочки	2,55 [1,73; 3,36]	2,38 [1,34; 3,42]	2,2 [1,31; 3,19]	2,2 [1,63; 2,82]	1,89 [1,29; 2,52]
ИЛ-6	мальчики	2,73 [1,70; 3,77]	2,01 [1,30; 2,70]	2,05 [1,54; 2,59]	1,92 [1,49; 2,41]	1,79 [1,35; 2,27]
	девочки	2,94 [1,95; 3,90]	2,54 [1,70; 3,37]	1,95 [1,27; 2,63]	2,37 [1,79; 3,00]	2,18 [1,54; 2,82]
ФНО- α	мальчики	4,14 [2,91; 5,38]	3,84 [3,07; 4,60]	2,94 [2,14; 3,50]	3,00 [2,48; 3,54]	3,14 [2,37; 3,09]
	девочки	5,06 [3,68; 6,44]	3,76 [2,87; 4,72]	3,05* [2,48; 3,61]	3,05* [2,57; 3,63]	3,48 [2,71; 4,25]
ИЛ-2	мальчики	9,26 [5,89; 12,63]	10,53 [6,82; 13,96]	7,35 [5,31; 9,60]	9,02 [6,59; 11,91]	11,21 [7,37; 15,04]
	девочки	7,15 [4,48; 10,15]	12,84* [8,75; 16,92]	10,45 [6,58; 14,85]	8,15 [4,70; 11,60]	10,35 [6,87; 13,72]
ИЛ-4	мальчики	1,28 [0,76; 1,91]	1,61 [1,16; 2,14]	2,19* [1,61; 2,47]	2,12* [1,66; 2,58]	2,23* [1,61; 2,85]
	девочки	1,43 [0,90; 1,96]	1,66 [0,97; 2,4]	1,72 [1,24; 2,27]	1,87 [1,34; 2,37]	1,96 [1,39; 2,53]
ИЛ-10	мальчики	3,84 [2,87; 4,72]	4,26 [3,29; 5,24]	3,65 [2,82; 4,53]	3,32 [2,61; 4,12]	3,27 [2,18; 4,37]
	девочки	4,82 [4,00; 5,48]	4,54 [3,27; 5,63]	3,28* [2,33; 4,35]	3,05* [2,18; 3,94]	3,08* [2,21; 4,17]

Примечание. * Достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно I стадии по Таннеру.

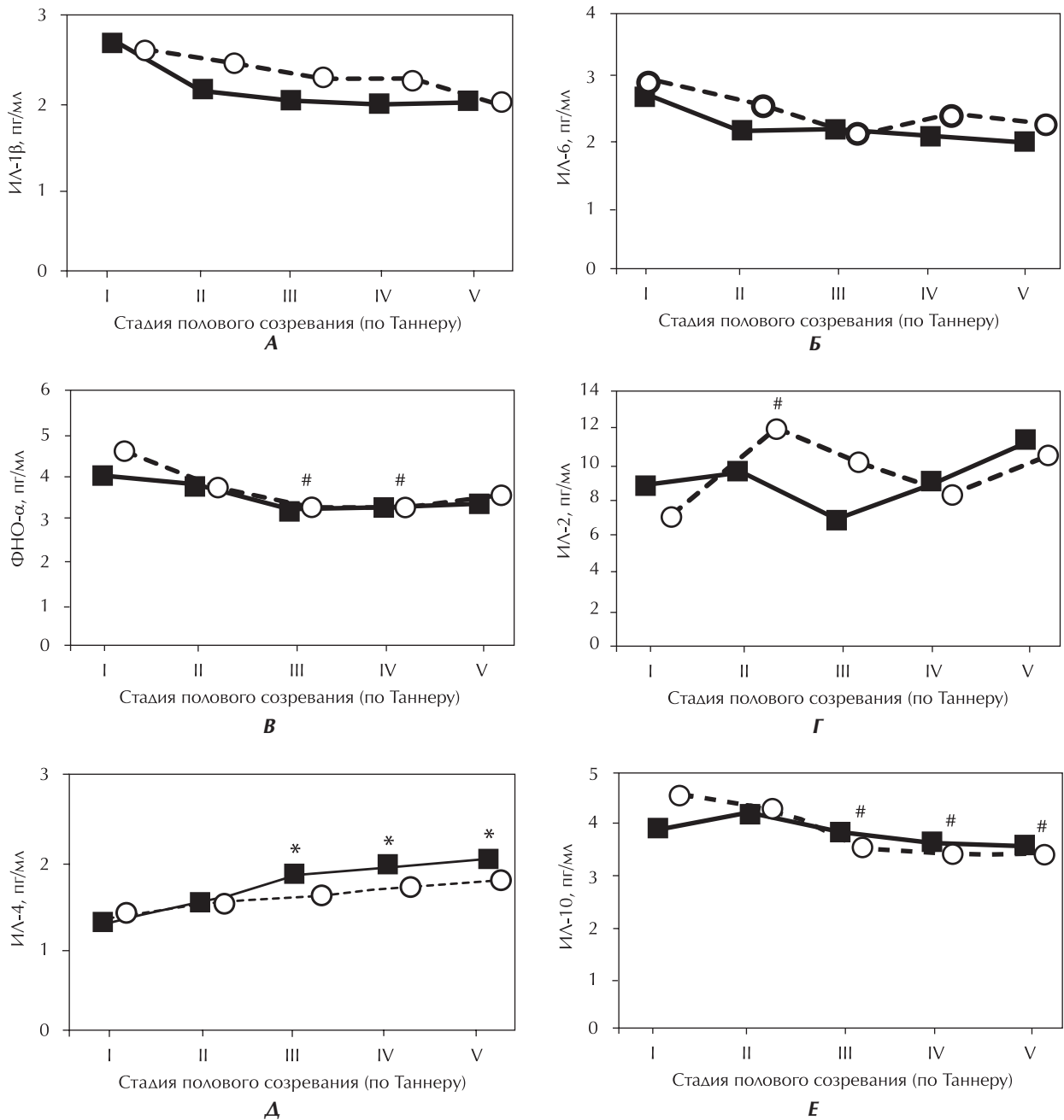


Рисунок. Содержание цитокинов ИЛ-1β (А), ИЛ-6 (Б), ФНО-α (В), ИЛ-2 (Г), ИЛ-4 (Д), ИЛ-10 (Е) в сыворотке крови в зависимости от стадии полового созревания у мальчиков (непрерывная линия) и девочек (пунктирная линия). Достоверность отличий ($p < 0,05$) у мальчиков (*) и девочек (#) относительно I стадии по Таннеру.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные об изменениях цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков на этапах полового созревания в зависимости от пола. Результаты исследования показывают, что уровни цитокинов у детей имеют значительную вариабельность, изменяются в течение пубертата и зависят от пола ребенка. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 снижаются, а ИЛ-4, наоборот, увеличиваются на протяжении периода полового созревания. Концентрация ИЛ-2 имеет возрастной пик в начале и в конце полового

созревания, который в большей степени выражен у девочек. Уровни ИЛ-10 достоверно снижаются у девочек, а ИЛ-4 повышаются у мальчиков по окончании периода полового созревания относительно их концентраций в препубертате.

Полученные нами данные об изменениях уровней ИЛ-1β согласуются с данными G.A. Martos-Moreno и соавт. [24]. Однако в нашем исследовании не было установлено достоверного снижения уровня ИЛ-1β в конце полового созревания. При изучении сывороточного уровня рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1р) U. Sack и соавт. [31] показали его увели-

чение у здоровых детей 10–12-летнего возраста, предполагая, что ИЛ-1 β и/или ИЛ-1 ρ могут играть физиологическую роль в развитии. Кроме того, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о возможной связи между ИЛ-1 и остеогенезом, о чем свидетельствует экспрессия мРНК ИЛ-1 в активных остеобластах [12].

Уровни ИЛ-6 не отличались по полу на различных стадиях пубертата, имели тенденцию к уменьшению с возрастом, что в целом подтверждает результаты других исследований [23, 24, 31]. Однако G.A. Martos-Moreno и соавт. [23, 24] в своих работах показали достоверное снижение содержания ИЛ-6 как у мальчиков, так и у девочек на III–V стадиях по Таннеру, в то время как U. Sack и соавт. [31] отмечали максимальный пик ИЛ-6 в 15-летнем возрасте в группе детей, объединенных по полу. В целом нами не было установлено достоверных отличий концентраций ИЛ-6 в собственно пубертате, хотя наблюдаются тенденции к его снижению на III стадии и увеличению на IV стадии по Таннеру у девочек, в то время как у мальчиков концентрация ИЛ-6 несколько снижается с появлением вторичных половых признаков и на последующих этапах полового созревания существенно не изменяется.

Данные о возрастной динамике ФНО- α у детей противоречивы и немногочисленны. U. Sack и соавт. [31] показали постепенное увеличение уровней ФНО- α с 5-летнего возраста с пиком в 13–14 лет и острым падением к 17 годам, отмечая при этом, что общие уровни ФНО- α у детей значительно выше, чем у взрослых. G.A. Martos-Moreno и соавт. [24] не нашли изменений концентрации ФНО- α в течение полового развития и не показали различий между полами. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что уровни ФНО- α снижаются на всем протяжении полового созревания, что особенно выражено у девочек в период становления менструальной функции.

Уменьшение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в течение периода полового созревания может быть связано с увеличением продукции половых стероидов. В литературе имеются данные об ингибирующем эффекте тестостерона и эстрадиола на экспрессию провоспалительных цитокинов [10, 29]. Было показано, что физиологические и супрафизиологические концентрации тестостерона уменьшали макрофагальную экспрессию и секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β , но не вызывали экспрессию ИЛ-6. В то же время, по данным M. Sorogan и соавт. [10], эстрадиол не изменял экспрессию этих цитокинов. Вероятно, противовоспалительный эффект тестостерона подтверждается и полученными в нашем исследовании стойкими негативными ассоциациями ФНО- α с тестостероном у мальчиков [23], что согласуется с данными, показавшими наличие обратной корреляционной связи между

ФНО- α и андростендиолаглукуронидом. В отличие от работы [23], нами не были получены достоверные корреляции эстрадиола с цитокинами в целом по группе. Обратная связь тестостерона с ИЛ-6 регистрировалась у мальчиков. Следует отметить, что в своей более поздней работе G.A. Martos-Moreno и соавт. [24] также не находили обратной связи между ИЛ-6 и половыми стероидами.

ИЛ-2 — плейотропный цитокин, необходимый для продукции и функционирования эффекторных и регулирующих (Treg) Т-лимфоцитов и играющий важную роль в сложных механизмах сохранения динамического баланса между этими группами Т-лимфоцитов [22]. Продукция ИЛ-2, с одной стороны, поддерживает пролиферацию Т-хелперов, которые могут стимулировать иммунитет и способствовать продукции ИЛ-2 [4]. Но, с другой стороны, он также поддерживает увеличение количества Treg-лимфоцитов, которые опосредуют естественную и индуцированную толерантность [15]. Кроме того, Treg-лимфоциты могут ингибировать продукцию ИЛ-2 Т-хелперами, ограничивая таким образом их собственный источник этого цитокина [35]. Полученные нами данные показали, что уровни ИЛ-2 повышаются в начале полового созревания, особенно у девочек, снижаются на III стадии по Таннеру и затем повышаются к завершению периода полового созревания, значимо не отличаясь от препубертатной концентрации. В литературе мы не нашли сведений о содержании ИЛ-2 в сыворотке крови здоровых детей и подростков. Однако некоторые исследования описали возрастную динамику растворимого рецептора ИЛ-2. Известно, что рецептор ИЛ-2 экспрессируется не только на активированных Т-лимфоцитах и Treg-клетках, но и на поверхности активированных В-лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов и естественных киллеров [3, 16, 25]. Его растворимая форма (sIL2R) повышается в сыворотке пациентов с аутоиммунными, воспалительными, онкологическими заболеваниями [6, 40]. Была установлена отрицательная корреляция между возрастом и sIL2R у здоровых детей [13, 18, 31]. В целом уровни sIL2R, определенные T. Satoh и соавт. [32], показали, что мальчики имели более высокий уровень sIL2R, чем девочки. Предполагается, что физиологически высокие уровни sIL2R у детей обусловлены повышенной пролиферативной активностью иммунной системы в раннем детстве, особенно в связи с созреванием Т-лимфоцитов в тимусе. С возрастом и параллельной инволюцией тимуса уровни sIL2R уменьшаются [31]. Кроме того, наши предыдущие исследования показали, что относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор ИЛ-2 (CD25) как у мальчиков, так и у девочек, повышается в раннем пубертате и снижается на момент его окончания [1].

ИЛ-4 является мощным регулятором иммунитета, оказывает эффекты на разнообразные типы клеток и способен индуцировать регулирующие, подавляющие или даже провоспалительные ответы. ИЛ-4 продуцируется главным образом активизированными Т-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами и эозинофилами [26]. Первоначально ИЛ-4 был идентифицирован как ко-митоген В-лимфоцитов [17], однако дальнейшие исследования показали его важную роль в пролиферации клеток, апоптозе, экспрессии многочисленных генов в различных типах клеток, Th2 клеточно-опосредованном иммунитете, переключении на синтез IgE В-лимфоцитами, а также в репарации ткани и гомеостазе посредством «альтернативной» макрофагальной активации [37]. Данные последних лет свидетельствуют об участии ИЛ-4 в энергетическом гомеостазе. Экспериментальные исследования показывают, что ИЛ-4 улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, регулирует липидный метаболизм посредством ингибирования адипогенеза и поддержания липолиза [9, 36]. Кроме того, рассматривается связь ИЛ-4 и центральной нервной системы и высказывается предположение о потенциальной роли ИЛ-4 в процессах умственной деятельности, таких как память и обучение [14]. Таким образом, многогранные функции ИЛ-4 позволяют предположить его важную роль в физическом и психическом развитии ребенка, особенно в период полового созревания. Проведенные нами исследования показали, что уровни ИЛ-4 увеличиваются с возрастом без значимой разницы по полу, однако эти изменения были достоверны только у мальчиков с середины пубертата. Увеличение ИЛ-4 может быть частично ответственно и за физиологическую инсулинорезистентность, описанную в пубертатном возрасте [33].

ИЛ-10 — ключевой регулятор иммунной системы, который важен в защите от инфекций, аутоиммунитета и аллергии. ИЛ-10 продуцируется практически всеми клетками врожденной и адаптивной иммунной системы: Th1-, Th2-, Th17-, Treg-клетками, натуральными киллерами, а также макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. Его основная функция — контроль воспаления и регуляция адаптивных иммунных отве-

тов. ИЛ-10 ингибирует активацию и дифференцирование антигенпредставляющих клеток (дендритные клетки и макрофаги), уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-1 β), регулирует рост и/или дифференцирование В-лимфоцитов, натуральных киллеров, Т-цитотоксических клеток, Т-хелперов, тучных клеток, кератиноцитов, эндотелиальных и мезангиальных клеток [27, 34]. Интересно, что генетические факторы обуславливают три четверти продукции ИЛ-10 [39]. Экспериментальные исследования показали, что тестостерон может действовать непосредственно через рецепторы андрогена на CD4⁺-лимфоцитах, увеличивая экспрессию гена ИЛ-10. Кроме того, недавние исследования показали, что антиатерогенные эффекты адипонектина могут быть обусловлены индукцией ИЛ-10 [28]. В свою очередь уровни адипонектина существенно отличаются между полами у молодых взрослых [7], предполагая влияние пубертата на уровни адипонектина, что, вероятно, также опосредуется действием тестостерона [20]. Данные о циркулирующих уровнях ИЛ-10 у здоровых детей единичные. V. Calcaterra и соавт. [8] не выявили достоверных отличий уровня ИЛ-10 в зависимости от пола или у детей пре- и пубертатного возраста. Наши данные свидетельствуют о том, что содержание ИЛ-10 снижается с возрастом, достоверно ниже у девочек на III–V стадиях по Таннеру, однако также достоверно не связано с полом ребенка.

Выводы

Концентрации цитокинов в сыворотке крови зависят от стадии полового созревания и пола ребенка, ассоциируются с паспортным возрастом и уровнем половых стероидов, что позволяет предположить их участие в формировании особенностей иммунного ответа на различных этапах полового созревания.

Изменение цитокинового баланса у детей и подростков на этапах полового созревания необходимо учитывать при оценке уровней цитокинов в педиатрической практике, так же как и связь этих медиаторов с половыми стероидами и регулированием иммунных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхова Н.В., Турчина С.І., Плехова О.І., Корсун К.В. Імунологічна реактивність дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. — К. — Луганськ, 2012. — Вип. 23. — С. 328–338.
2. Alexander J., Stimson W.H. Sex-Hormones and the Course of Parasitic Infection // Parasitology Today. — 1988. — Vol. 4. — P. 189–193.
3. Anegón I., Cuturi M.C., Trinchieri G., Perussia B. Interaction of Fc receptor (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells // J. Exp. Med. — 1988. — Vol. 167, N 2. — P. 452–472.
4. Barthlott T., Moncrieffe H., Veldhoen M. et al. CD25+ CD4+ T cells compete with naive CD4+ T cells for IL-2 and exploit it for the induction of IL-10 production // Int. Immunol. — 2005. — Vol. 17, N 3. — P. 279–288.
5. Bebo B.F. Jr., Schuster J.C., Vandenbark A.A., Offner H. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162, N 1. — P. 35–40.

6. Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review // *Biomarkers*. — 2008. — Vol. 13, N 1. — P. 1–26.
7. Bottner A., Kratzsch J., Muller G. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 4053–4061.
8. Calcaterra V., De Amici M., Klersy C. et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents // *Acta Biomed.* — 2009. — Vol. 80. — P. 117–123.
9. Chang Y.H., Ho K.T., Lu C.N. et al. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by interleukin-4 // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2012. — Vol. 36. — P. 993–998.
10. Corcoran M., Meydani M., Lichtenstein A.H., Schaefer E.J. et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women // *J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 206. — P. 217–224.
11. Dalal M., Kim S., Voskuhl R.R. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159, N 1. — P. 3–6.
12. Dodds R.A., Merry K., Littlewood A., Gowen M. Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage // *J. Histochem. Cytochem.* — 1994. — Vol. 42. — P. 733–744.
13. Fujita N., Okamoto Y., Gotoh Y. et al. Serum evaluation of the balance between soluble interleukin-2 and interleukin-4 receptors // *Cytokine*. — 2005. — Vol. 3, N 32 (3–4). — P. 143–148.
14. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. Interleukin-4: a cytokine to remember // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 189, N 9. — P. 4213–4219.
15. Grinberg-Bleyer Y., Saadoun D., Baeyens A. et al. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120, N 12. — P. 4558–4568.
16. Hermann F., Cannistra S.A., Levine H., Griffin J.D. Expression of interleukin 2 receptors and binding of interleukin 2 by gamma interferon-induced human leukemic and normal monocytic cells // *J. Exp. Med.* — 1985. — Vol. 162, N 3. — P. 1111–1116.
17. Howard M., Farrar J., Hilfiker M. et al. Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2 // *J. Exp. Med.* — 1982. — Vol. 155. — P. 914–923.
18. Jones A.C., Besley C.R., Warner J.A., Warner J.O. Variations in serum soluble IL-2 receptor concentration // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 230–234.
19. Lamason R., Zhao P., Rawat R. et al. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty // *BMC Immunol.* — 2006. — Vol. 7. — 14 p.
20. Lanfranco F., Zitzmann M., Simoni M., Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2004. — Vol. 60. — P. 500–507.
21. Liva S.M., Voskuhl R.R. Testosterone acts directly on CD4+ t lymphocytes to increase IL-10 production // *J. Immunol. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents // J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, N 4. — P. 2060–2067.
22. Ma A., Koka R., Burkett P. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis // *Annu. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 657–679.
23. Martos-Moreno G.A., Barrios V., Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 429–434.
24. Martos-Moreno G.A., Burgos-Ramos E., Canellesa S. et al. Determinación de insulina y citocinas durante el desarrollo mediante inmunoensayo múltiple: implicaciones en pediatría // *An. Pediatr. (Barc.)*. — 2011. — Vol. 74, N 6. — P. 356–362.
25. Minami Y., Kono T., Miyazaki T., Taniguchi T. The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes // *Annu. Rev. Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 245–268.
26. Nelms K., Keegan A.D., Zamorano J. et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions // *Annu. Rev. Immunol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 701–738.
27. Ng T.H., Britton G.J., Hill E.V. et al. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10 // *Front. Immunol.* — 2013. — Vol. 4. — Article. 129. — 13 p.
28. Nishida M., Moriyama T., Sugita Y., Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71. — P. 1234–1238.
29. Rachon D., Mysliwska J., Suchecka-Rachon K. et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 172. — P. 387–395.
30. Rieker P.P., Bird C.E. Rethinking gender differences in health: why we need to integrate social and biological perspectives // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* — 2005. — Vol. 60, N 2. — P. 40–47.
31. Sack U., Burkhardt U., Borte M. et al. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 28–32.
32. Satoh T., Brown L.M., Blattner W.A. et al. Serum neopterin, beta2-microglobulin, soluble interleukin-2 receptors, and immunoglobulin levels in healthy adolescents // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1998. — Vol. 88, N 2. — P. 176–182.
33. Savage M.O., Smith C.P., Dunger D.B. et al. Insulin and growth factors adaptation to normal puberty // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — P. 70–73.
34. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J. Transplant.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 91–98.
35. Thomson A.M., Shevach E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production // *J. Exp. Med.* — 1998. — Vol. 188, N 2. — P. 287–296.
36. Tsao C.H., Shiao M.Y., Chuang P.H. et al. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis // *J. Lipid Res.* — 2013. — Doi: 10.1194.
37. Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // *Annu. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 21, N 31. — P. 317–343.
38. Wells J.C. Sexual dimorphism of body composition // *Best Pract. tRes. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21. — P. 415–430.
39. Westendorp R.G., Langermans J.A., Huizinga T.W. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349, N 9046. — P. 170–173.
40. Witkowska A.M. On the role of sIL-2R measurements in rheumatoid arthritis and cancers // *Mediators Inflamm.* — 2005. — Vol. 3. — P. 121–130.

Зміна цитокінового профілю у здорових дітей і підлітків на етапах статевого дозрівання

Н.В. Шляхова, О.І. Плехова

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

Мета дослідження — оцінити зміну показників цитокінового профілю у практично здорових дітей і підлітків залежно від статі і стадії статевого дозрівання та вивчити їх взаємозв'язок із рівнем статевих стероїдів.

Матеріали та методи. Сироваткові рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ФНО- α були вивчені у 223 практично здорових дітей 7–19 років (118 хлопчиків і 105 дівчаток) на етапах статевого дозрівання методом імуноферментного аналізу. Концентрації тестостерону та естрадіолу були виміряні радіоімунним методом. Для встановлення асоціацій між статтю, стадіями статевого дозрівання та рівнями цитокінів використовувався одномірний дисперсійний аналіз. Зв'язок між віком, рівнем статевих стероїдів та показниками цитокінового профілю аналізували за допомогою регресійного аналізу.

Результати та обговорення. Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α і ІЛ-10 знижуються, а вміст ІЛ-4 збільшується протягом періоду статевого дозрівання. Концентрація ІЛ-2 має вікові піки на початку й наприкінці статевого дозрівання, які більшою мірою виражені в дівчаток. Рівні ІЛ-10 достовірно знижуються в дівчаток, а рівні ІЛ-4 підвищуються у хлопчиків після закінчення періоду статевого дозрівання відносно їх концентрацій у препубертаті. Концентрації ІЛ-6 і ФНО- α негативно, а ІЛ-4 позитивно були пов'язані з рівнем тестостерону у хлопчиків.

Висновки. Концентрації цитокінів у сироватці крові залежать від стадії статевого дозрівання та статі дитини, асоціюються з віком і рівнем статевих стероїдів, що необхідно враховувати при оцінці вмісту цитокінів у педіатричній практиці.

Ключові слова: цитокіни, діти, статеве дозрівання.

Cytokine profile changes in healthy children and adolescents in the puberty stages

N.V. Shlyakhova, O.I. Plekhova

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

The aim of the study: to evaluate the change in parameters of the cytokine profile in healthy children and adolescents according to sex and stage of puberty and to study their relationship with the sex steroids level.

Materials and methods. Serum IL1, IL6, IL2, IL4, IL10 and TNF α levels were studied in 223 healthy children aged 7–19 (118 boys and 105 girls) during puberty by ELISA. Testosterone and estradiol concentrations were measured by RIA. We used ANOVA to determine the association between sex, stage of puberty and levels of cytokines. Relationships between age, sex steroid levels and cytokine profile were analyzed using regression analysis.

Results and discussion. IL1, IL6, TNF α and IL10 levels are decreased and IL4 levels are increased during puberty. IL2 concentration has age-peaks at the beginning and at the end of puberty, which are more pronounced in girls. IL10 levels are decreased significantly in girls and IL4 levels are increased in boys at the end of the puberty vs the prepuberty. Concentrations of IL-6 and TNF α are negatively and IL-4 positively associated with testosterone level in boys.

Conclusions. Serum cytokine concentrations depend on the stage of puberty and sex of the child and are associated with age and sex steroid levels that should be considered in a process of evaluating of the cytokines content in pediatric practice.

Key words: cytokines, children, puberty.