

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

¹Дыдышко Е.И., Басов А.А., Панасенкова Ю.С., Павлюченко И.И.

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия (350063, Краснодар, ул. Седина, 4); e-mail: vochka@rambler.ru

В основу работы положены данные исследования, в которое были включены 79 пациентов с гормональной дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ). Цитокиновый профиль оценивался на основе ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) и ИЛ-10. Контролем служили данные условно здоровых доноров (n=32). Установлено, что у наблюдаемых пациентов в крови наблюдалось уменьшение уровня тиоловых групп эритроцитов и снижение АОА плазмы крови при гипотиреозе на 52,3% и 61,0% соответственно (p<0,05) и на 66,3% и 75,1% соответственно (p<0,05) при гипертиреозе относительно уровня контрольной группы. Повышение интенсивности реакций СРО и ОМБ сопровождалось увеличением МВХЛ плазмы крови в 4,37 раза при гипотиреозе и в 4,56 раза при гипертиреозе (p<0,05). Увеличение ПВХЛ наблюдалось при гипотиреозе и гипертиреозе на 196,5% и 372,4% соответственно (p<0,05). Все это указывает на выраженный дисбаланс в системе про - /антиоксиданты у наблюдаемых пациентов, с явным преобладанием неферментного звена. ФНО α - наиболее чувствительный маркер иммунных нарушений и ИЛ-8 имели прямые корреляционные взаимосвязи с показателями прооксидантных факторов: rФНО α /(ПВХЛ, ТБЧ)=0,45 и 0,33 соответственно, rИЛ8/МВХЛ=0,36. Тогда как взаимосвязь указанных провоспалительных цитокинов с показателями антиоксидантной системы была преимущественно обратной: rФНО α /(SH-группы, АОА)= -0,48 и -0,50 соответственно, rИЛ8/(SH-группы, АОА)= -0,39 и -0,34 соответственно.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, антиоксидантная система, цитокины.

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS OF PATIENTS WITH HORMONE THYROID DYSFUNCTION

¹Dydyshko E.I., Basov A.A., Panasenкова Y.S., Pavluchenko I.I.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, SedinStreet, 4), e-mail: vochka@rambler.ru

The study is based on data from the study, which included 79 patients with hormonal dysfunction of the thyroid gland. Cytokine profile assessed for IL-8, tumor necrosis factor-alpha (TNF) and IL-10. The control group is consisted of healthy donors (n = 32). It is established that patients observed a decrease in observed blood levels of thiol antioxidant activity and reduced erythrocyte plasma hypothyroidism 52.3% and 61.0%, respectively (p <0,05) and 66.3% and 75.1% , respectively (p <0,05) relative to the level in hyperthyroidism control group. Increased intensity and OMB SRO reactions accompanied by an increase in blood plasma MVHL 4.37 times in hypothyroidism and hyperthyroidism 4.56 times (p <0.05). PVHL observed increase in hypothyroidism and hyperthyroidism at 196.5% and 372.4%, respectively (p <0.05). All this points to a marked imbalance in the system pro - / antioxidants observed in patients with a clear predominance of non-enzymatic level. TNF - the most sensitive marker of immune disorders and IL-8 had direct correlations with indicators of prooxidant factors rFNO α / (PVHL, TBCH) = 0.45 and 0.33, respectively, rIL8/MVHL = 0.36. Whereas these proinflammatory cytokines relationship with indicators of the antioxidant system was predominantly feedback: rFNO α / (SH-group AOA) = -0.48 and -0.50, respectively, rIL8 / (SH-group AOA) = -0.39 and -0.34 respectively.

Keywords: hypothyroidism, hyperthyroidism, antioxidant system, cytokines.

При гормональной дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) нарушаются все виды метаболизма и, прежде всего, изменяется скорость основного обмена. Как следствие, возникают выраженные сбои в функционировании адаптационных систем организма. Это связано с многообразными прямыми и косвенными эффектами тироидных гормонов (ТГ). При избытке гормонов ЩЖ, как правило, основной обмен повышается, что одновременно

сопровождается развитием «фитильных» или бесполезных циклов. Происходит разобщение процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, нарушается синтез макроэргов, идет избыточное поглощение тканями кислорода, для компенсации энергетического дефицита, и, как следствие, наблюдается тканевая гипероксия. Но неэффективное использование потребляемого O_2 в митохондриальной цепи тканевого дыхания приводит к его неполному (1-,2-,3-х) электронному восстановлению, что является основным источником избыточного образования активных форм кислорода (АФК) в организме (Владимиров Ю.А. 2004, Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., 2007, Phenekos С., Vryonidou А., Gritzapis А.Д., 2004; Mazokorakis Е.Е., Chatzipavlidou V., 2007).

На сегодняшний день накоплен достаточно широкий экспериментальный материал, касающийся нарушения различных звеньев метаболизма в условиях гипотиреоза. Установлено, что недостаток ТГ способствует возникновению гиперхолестеринемии, вызывает нарушения энергетического и нейромедиаторного обмена, формирует синдром вторичной иммунологической недостаточности, может активировать процессы перекисного окисления биомолекул и способствовать повышению чувствительности организма к стрессовым воздействиям [1, 2, 3, 4, 5, 20]. Известно, что при гипотиреозе снижается скорость и уровень основного обмена, изменяются процессы оксигенации, что проявляется тканевой гипоксией и, как следствие, нарушением процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Вследствие недостатка в тканях и, прежде всего, в митохондриях O_2 , конечного акцептора протонов и электронов в дыхательной цепи, происходит утечка электронов, преимущественно на убихиноне, инициируются процессы образования супероксидного анион-радикала, относящегося к первичным эндогенным радикальным формам O_2 [10, 11]. Иницируются процессы СРО, что вызывает напряжение в работе антиоксидантной системы (АОС) и впоследствии вызывает ее дисфункцию. При этом, как правило, развивается дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты с развитием типового патологического процесса, обозначаемого как «окислительный стресс» (ОС) (Дубинина Е.Е., 1998, Павлюченко И.И., Басов А.А., Быков И.М., Орлова С.В., 2004, Mazokorakis Е.Е., Chatzipavlidou V. 2007).

В условиях ОС значительно активируются процессы СРО и перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот, углеводов, что сопровождается избыточным накоплением в тканях и биологических жидкостях промежуточных и конечных продуктов ОМБ с развитием явлений эндотоксикоза (ЭТ) (Павлюченко И.И., Басов А.А., Быков И.М., 2004, Карпищенко А.И., 2001). Нарушается работа регуляторных систем организма, систем адаптации и, прежде всего, иммунной системы. Наиболее тонким и чувствительным к

метаболическим нарушениям звеном в данной системе, являются вещества белково-пептидной природы, в том числе цитокины и их рецепторы [7, 8, 9].

В настоящее время открыто и описано более 30 индивидуальных цитокинов. По характеру влияние на метаболизм и систему иммунитета их делят на провоспалительные и противовоспалительные (М.М. Орлова, Т.И. Родионова, 2012). Функционирование цитокинов и их рецепторов напрямую зависит от активности АОС и продукции АФК в организме, так как все цитокины – полипептиды, имеющие уникальное доменное строение, зависящее от наличия серосодержащих аминокислот, которые в первую очередь подвергаются оксидативной модификации. Известно, что АФК являются активными регуляторами активности генов, в том числе и отвечающих за синтез цитокинов [3, 10].

Тонкие взаимоотношения в системах антиоксидантной и иммунологической защиты, направленность изменений отдельных их компонентов и выраженность их нарушений при заболеваниях ЩЖ, связанных с ее гормональной дисфункцией, остаются мало изученными и в настоящее время [12, 14, 19].

В связи с этим изучение взаимосвязи процессов СРО, активности отдельных компонентов АОС и уровня цитокинов крови как основных показателей состояния адаптационных систем организма у пациентов с гормональной дисфункцией ЩЖ являлось **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы

В основу работы положены данные исследования, в которое были включены 79 пациентов с гормональной дисфункцией ЩЖ и условно здоровые доноры. Больные были распределены на две группы: группу 1 составили пациенты, страдающие тиреотоксикозом (n=32), группу 2 составили пациенты, страдающие гипотиреозом (n=47). Критерием включения пациентов в исследование являлись клинически и лабораторно подтвержденный диагноз гипотиреоза или гипертиреоза, а также письменное их согласие на участие в обследовании.

Первую группу составили 28 женщин и 4 мужчины. Средний возраст пациентов 38,8 лет. При этом у 18 пациентов наблюдался диффузный токсический зоб 2 степени, тиреотоксикоз средней степени тяжести; у 12 пациентов наблюдался многоузловой токсический зоб 2 степени, субклинический тиреотоксикоз; у 2 пациентов наблюдался узловой токсический зоб 2 степени, субклинический тиреотоксикоз. Автономный функциональный узел правой доли ЩЖ. Все пациенты получали традиционное лечение в зависимости от диагноза и выраженности метаболических расстройств. Все пациенты получали традиционное лечение соответственно их состоянию при поступлении в стационар.

Вторую группу составили 47 женщин (средний возраст пациентов 38,5 года). При этом у 28 наблюдался узловой зоб 1 степени, аутоиммунный тиреодит; у 9 наблюдался рецидивирующий узловой зоб 2 степени, первичный гипотиреоз, медикаментозно субкомпенсированный; у 10 наблюдался рецидивирующий загрудинный многоузловой зоб 2 степени, послеоперационный гипотиреоз. Контрольную группу составили 30 условно здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами наблюдаемых групп. Все пациенты получали традиционное амбулаторное лечение соответственно их состоянию.

Для оценки состояния регуляторных и адаптационных систем организма у всех пациентов, кроме исследования основных общеклинических показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень гормонов щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, ЭКГ сердца, общий анализ мочи), проведены комплексные специальные исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ), основных показателей системы про-/антиоксиданты с использованием традиционных и авторских методики цитокинового профиля. Исследования проводились на базе кафедр фундаментальной и клинической биохимии и клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России и на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Кровь для исследования забиралась при поступлении больных (группа Тиреотоксикоз) в стационар и после курса проведенного лечения (перед выпиской). Кровь для исследования группы Гипотиреоза забиралась при обращении в поликлинику и через месяц на фоне традиционного лечения.

Для объективной оценки иммунологической реактивности и прооксидантно-антиоксидантного статуса у наблюдаемых больных изучались следующие показатели: АОО крови; уровень сульфгидрильных групп эритроцитов; интенсивность индуцированной МВХЛ и ПВХЛ плазмы крови; уровень продуктов ОМБ и цитокиновый профиль крови: ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-10. Данные цитокины были взяты как объекты исследования состояния про-/противовоспалительного цитокинового профиля на основании того, что ФНО α – наиболее чувствительный маркер аутоиммунного воспаления, метаболической дисфункции и ЭТ, а образование и секреция ИЛ-8 зависит от уровня ФНО-альфа, тогда как ИЛ-10 является основным противовоспалительным цитокином [18].

Определение общей антиоксидантной активности (АОО) плазмы крови проводилось амперометрическим способом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА». Использовалась стандартная методика (А.Я. Яшин и соавт., 2003) в модификации (А.А. Басов и соавт., 2007) [15].

Состояние неферментного звена АОО оценивали по количеству общих тиоловых групп эритроцитов, которые определяли в гемолизате с помощью реактива Элмана [13].

Уровень продуктов СРО крови определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой на основании методики В.Н. Ушкаловой [16], основанной на количественной оценке продуктов ОМБ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в плазме обследуемого пациента при термостатировании (на кипящей бане) в течение 15 минут и выражаемых как тиобарбитуровое число (ТБЧ).

Антирадикальную активность и уровень АФК плазмы крови оценивали по степени ингибирования люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной ХЛ при внесении плазмы в реакционную систему, содержащую активатор ХЛ люминол [Басов А.А., и соавт., 2006; Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р., 2006]. Полученные результаты выражали в виде ПВХЛ и МВХЛ в % ингибирования к контролю, которым являлся забуференный рабочий раствор с люминолом. При этом МВХЛ отражает баланс в исследуемом образце веществ с прямыми антиоксидантными свойствами и АФК, а ПВХЛ указывает на имеющиеся резервы системы АОС крови [15].

Уровень ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10, ТТГ в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест системы “Вектор-бест” (Новосибирск), согласно инструкции, прилагаемой к тест-системе.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных взаимосвязей отдельных изучаемых параметров использовали коэффициент Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что на момент обследования и назначения традиционного лечения во всех группах больных с патологией ЩЖ наблюдался выраженный дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты с выраженными явлениями ОС.

Установлено, что у пациентов до начала традиционного стационарного лечения в крови наблюдалось уменьшение уровня тиоловых групп эритроцитов и снижение АОА плазмы крови на 52,3% и 61,0% при гипотиреозе, а при гипертиреозе – на 66,3% и 75,1% соответственно ($p < 0,05$). Подобные изменения в АОС приводили к активации реакций СРО, усилению процессов перекисной модификации биомолекул и характеризовались повышением уровня ТБК-активных продуктов в плазме, что отражалось повышением ТБЧ в 3,14 раза при гипотиреозе и в 4,87 раза при гипертиреозе ($p < 0,05$), что отражает усиление цитолитических процессов в организме данных пациентов. Повышение интенсивности реакций СРО также подтверждается увеличением МВХЛ плазмы крови в 4,37 раза при

гипотиреозе и в 4,56 раза при гипертиреозе ($p < 0,05$), что указывает на выраженный дисбаланс в системе про-/антиоксиданты у наблюдаемых больных, с явным преобладанием первого звена. Повышение ПВХЛ наблюдалось при гипотиреозе и гипертиреозе на 196,5% и 372,4% соответственно ($p < 0,05$), что отражает истощение пролонгированных механизмов защиты органов и тканей от формирующейся стойкой прооксидантной нагрузки при этих нозологиях.

При исследовании цитокинов в группе Тиреотоксикоза выявлено: ИЛ-8 при поступлении пациентов в стационар имел средние значения $8,129 \pm 0,6$ пк/мл, что соответствует границе референтных значений (0-10 пк/мл), но на 29,26% выше средних значений контрольной группы ($5,75 \pm 0,2$ пк/мл). После проведения оперативного вмешательства (субфасциальная тиреоидэктомия) на 10-ой день после операции ИЛ-8 имел средние значения $14,56 \pm 0,2$ пк/мл, что выше верхней границы референтных значений (0-10 пк/мл) на 145,6% и на 253,21% выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

ФНО α при поступлении пациентов в стационар имел средние значения $4,29 \pm 0,3$ пк/мл, что соответствует границе референтных значений (0-6 пк/мл), но на 21,45% выше средних значений контрольной группы ($3,37 \pm 0,2$ пк/мл). После проведения оперативного вмешательства (субфасциальная тиреоидэктомия) на 10-ой день после операции ФНО α имел средние значения $9,32 \pm 0,2$ пк/мл, что выше верхней границы референтных значений (0-6 пк/мл) на 155,33 % и на 275,96 % выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Такие показатели скорее всего отражают реакцию организма на проведение оперативного вмешательства и выраженной острой оксидативной нагрузкой на фоне операционной травмы. ИЛ-10 имел средние значения $3,73 \pm 0,2$ пк/мл, что соответствует границе референтных значений (0-20 пк/мл), но на -345,57% ниже средних значений контрольной группы ($12,89 \pm 0,5$ пк/мл). После проведения оперативного вмешательства (субфасциальная тиреоидэктомия) на 10-ой день после операции ИЛ-10 имел средние значения $4,185 \pm 0,2$ пк/мл, что также соответствует верхней границе референтных значений (0-20 пк/мл), возрос в сравнении с исходным уровнем ИЛ-10 на 10,88%, но также остался ниже на 308,005% показателей контрольной группы.

В группе Гипотиреоза при обращении пациентов в поликлинику для коррекции дозы L-тироксина ИЛ-8 средние значения $42,94 \pm 0,6$ пк/мл, что выше границы референтных значений (0-10 пк/мл) на 429,4% и на 746,78% выше средних значений контрольной группы ($5,75 \pm 0,2$ пк/мл). После 1 месяца традиционного амбулаторного лечения ИЛ-8 имел средние значения $30,6 \pm 0,2$ пк/мл, что выше верхней границы референтных значений (0-10 пк/мл) на 306% и на 532,17% выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

ФНО α при обращении пациентов в поликлинику соответствовал $8,41 \pm 0,1$ пк/мл, что выше границы референтных значений (0-6 пк/мл) на 140,167% и на 249,55% выше средних значений контрольной группы ($3,37 \pm 0,2$ пк/мл). После 1 месяца амбулаторного традиционного лечения ФНО α имел средние значения $5,62 \pm 0,1$ пк/мл, что соответствует верхней границе референтных значений (0-6 пк/мл), но на 167,3 % выше в сравнении с контрольной группой ($3,37 \pm 0,2$ пк/мл) ($p < 0,05$). ИЛ-10 имел средние значения $4,061 \pm 0,1$ пк/мл, что соответствует границе референтных значений (0-20 пк/мл), но на 31,505% ниже средних значений контрольной группы ($12,89 \pm 0,5$ пк/мл). Через 1 месяц амбулаторного лечения ИЛ-10 имел средние значения ($6,846 \pm 0,2$) пк/мл, что также соответствует верхней границе референтных значений (0-20 пк/мл), но также остался ниже на 46,89 % показателей контрольной группы ($12,89 \pm 0,5$ пк/мл) ($p < 0,05$), что отражает адаптационные перестройки в регуляции иммунных реакций.

При этом надо отметить, что выявленные нарушения в секреции цитокинов напрямую связаны с уровнем ОС. При более выраженных сдвигах АОС и повышениях интенсивности СРО в крови были зафиксированы более значимые сдвиги в цитокиновой системе. Следует отметить, что ФНО α – наиболее чувствительный маркер иммунных нарушений и провоспалительный ИЛ-8 имели прямые корреляционные взаимосвязи с показателями прооксидантных факторов: $r_{\text{ФНО}\alpha/(\text{ПВХЛ, ТБЧ})} = 0,45$ и $0,33$ соответственно, $r_{\text{ИЛ8/МВХЛ}} = 0,36$. Тогда как взаимосвязь указанных провоспалительных цитокинов с показателями антиоксидантной системы была преимущественно обратной: $r_{\text{ФНО}\alpha/(\text{SH-группы, АОА})} = -0,48$ и $-0,50$ соответственно, $r_{\text{ИЛ8/SH-группы, АОА}} = -0,39$ и $-0,34$ соответственно, что отражает тесное взаимовлияние нарушений в работе низкомолекулярного звена АОС и продукцией ряда гуморальных факторов защиты. Иная направленность показателей корреляции отмечена при анализе взаимосвязи продукции противовоспалительного ИЛ-10 и функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы: $r_{\text{ИЛ10/МВХЛ, ПВХЛ, ТБЧ}} = -0,83$, $-0,91$ и $-0,92$ соответственно, а $r_{\text{ИЛ10/SH-группы, АОА}} = 0,85$ и $0,95$ соответственно, что отражает тонкое регулирующее воздействие противовоспалительных цитокинов не только на состояния иммунной, но и на функционирование низкомолекулярного звена АОС. Необходимо отметить, что пациенты с наиболее низкими показателями уровня сульфгидрильных групп и АОА крови, имели одновременно наиболее высокие показатели ХЛ и уровня ТБК-активных веществ плазмы, при этом у них же были отмечены и наиболее выраженные сдвиги в цитокиновом профиле, метаболизме и гормональном фоне.

Выраженность изменений иммунологической реактивности и прооксидантно-антиоксидантного статуса объективно отражает клиническую картину заболевания и степень метаболических нарушений у пациентов с заболеваниями ЩЖ. В группе Гипотиреоза

отмечались изменения в биохимическом анализе крови: глюкоза более 6,5 ммоль/л (референт 3,3-6,0 ммоль/л) у 72,3% обследованных, общий холестерин более 6,2 ммоль/л (референт 1,92-5,2 ммоль/л) у 78,7% обследованных. Пациенты в группе Гипотиреоза, у которых значения ТТГ были выше 20 мМЕ/л (40,4%) имели наиболее грубые сдвиги в цитокиновом профиле.

Выводы

Таким образом, установлено, что у пациентов с дисфункцией ЩЖ наблюдается выраженный дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты и констатируется тесная взаимосвязь между показателями продукции гуморальных факторов защиты и состоянием низкомолекулярного звена АОС, а также отмечено их взаимное влияние.

Установленные взаимоотношения двух защитных адаптационных систем – иммунной и антиоксидантной проявляются прямой взаимосвязью между продукцией провоспалительных цитокинов – ФНО α и ИЛ-8 и повышением интенсивности СРО ($r=0,33-0,45$). Также выявлена высокая прямая корреляционная взаимосвязь между показателями SH-групп и АОА с продукцией противовоспалительного ИЛ-10 ($r=0,85-0,95$) и обратная между продукцией ИЛ-10 и изучаемыми показателями ОС (r составил от $-0,8$ до $-0,92$), что отражает определенную общность механизмов регуляции различных защитных систем организма.

Выявленные изменения необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов, а также при мониторинге эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. - М.: Медицина, 2002. - 752 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. – М., 2007. – С. 543-546.
3. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики профилактики и терапии // Биохимия. – 2004. – Т.69. – Вып. 1. – С. 5-7
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Аутоиммунный тиреодит. Первый шаг к консенсусу. // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т.47. - №4. – С. 7-13.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин И.В., Фадеев В.В. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. – М., 2005. – С. 45-47, 52-57.
6. Дрометр Д.А. Иммунологические параметры в диагностике различных форм синдрома гипертиреоза / Д.А. Дрометр, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев, В.Н. Шершнева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. - № 1. – С. 28-30

7. Дрометр Д.А. Апоптотическая активность лимфоцитов при патологических состояниях щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза / Д.А. Дрометр, И.А. Пашнина, И.А. Тузанкина // Российский аллергологический журнал . – 2009. - № 3. – Вып.1 . – С. 343.
8. Дрометр Д.А. Уровень апоптоза лимфоцитов при некоторых заболеваниях щитовидной железы / Д.А. Дрометр, И.А. Тузанкина, И.А. Пашнина // Российский иммунологический журнал . – 2008. – Т. 2 (11). - № 2-3. – С. 227.
9. Дрометр Д.А. Иммунологические аспекты дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза / Д.А. Дрометр, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2007. – Т. 3. - № 1. – С. 18-23.
10. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса //Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : тр. науч. конф. – СПб., 1998. – С. 386-398;
11. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовател. журн. – 1999. - №1. - С. 2-8.
12. Серебрякова О.В. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоз / Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просяник В.И., Бакшеева Е.В., Захарова Н.И., Харинцева С.В. // Цитокины и воспаление. – 2008. - № 1.
13. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.293.
14. Орлова М.М. Диагностическая значимость исследования сывороточной концентрации и мочевой экскреции некоторых цитокинов при манифестном гипотиреозе / Орлова М.М., Родионова Т.И. // Цитокины и воспаление. – 2012. - № 2.
15. Пат. 2236008 Российская Федерация. МПК А61К 33/00. Способ лабораторной диагностики окислительного стресса организма человека / Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р.; заявители и патентообладатель Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. - №2006101586/22; заявл. 19.01.2006; опубл. 27.07.2006 // Бюл. – 2006. - № 21. – 2 с.
16. Ушкалова В.Н., Контроль перекисного окисления липидов / В.Н. Ушкалова [и др.]. – Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та, 1993. – С. 182.
17. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз, 2002.
18. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. – М.: Издательский Дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2013. – 448 с.
19. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D. et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // Neuroimmunomodulation. – 2004. – V. 11. – P. 209–213.

20. Murakami S., Okubo K., Tsuji Y. et al. Serum levels of interleukin-12 in Graves' disease and their dynamic changes after surgery //Surg. Today. – 2005. – V. 35. – P. 1016-1020.

Рецензенты:

Сампиев А.М., д.фарм.н., профессор, зав.кафедрой фармации ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г.Краснодар.