



Иммунорегуляторные белки и цитокины в крови пациентов с болезнью Грейвса

© Т.П. Маклакова*, В.Н. Зорина, А.В. Янышева, Е.В. Мезенцева, Н.А. Зорин

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Обоснование. Иммунорегуляторные белки (альфа-2-макроглобулин, лактоферрин) активно участвуют в воспалительных и аутоиммунных процессах, влияют на синтез и транспорт гормонов и цитокинов, контролируют пролиферацию и апоптоз клеток. Однако роль этих белков в патогенезе болезни Грейвса (БГ) практически не изучена.

Цель исследования — определить содержание альфа-2-макроглобулина (α 2-МГ), лактоферрина (ЛФ) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ) в крови при БГ.

Материал и методы. В крови 50 пациенток с БГ в стадиях декомпенсации и компенсации (через 4–6 мес и 1,5–2 года после начала лечения) и 25 здоровых женщин (контрольная группа) определяли содержание ТТГ, свободного Т4, антител к рецептору ТТГ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ЛФ иммуноферментным методом и также α 2-МГ методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза.

Результаты. БГ при манифестации клинически проявлялась снижением массы тела у 84% пациентов, синусовой тахикардией практически у всех обследованных, пароксизмальной мерцательной аритмией у 18%, эндокринной офтальмопатией у 12% и неврологическими сдвигами. В стадии декомпенсации БГ были статистически значимо повышены уровни ИФН- γ , ИЛ-6 и α 2-МГ и особенно существенно — ИЛ-8 и ЛФ. Через 4–6 мес после начала лечения клинические проявления были купированы у всех больных, уровни ИЛ-6 и α 2-МГ снизились, но концентрации антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), ИЛ-8, ИФН- γ и ЛФ оставались повышенными. Через 1,5–2 года уровни изученных белков и цитокинов не отличались от таковых у лиц контрольной группы.

Выводы. Повышение содержания в крови ИЛ-8, ЛФ, ИЛ-6 и α 2-МГ при первично выявленной или рецидивирующей БГ и снижение их уровня при лечении подтверждают участие иммунорегуляторных белков в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, альфа-2-макроглобулин, лактоферрин, цитокины.

Immunoregulatory proteins and cytokines in the blood of patients with Graves' disease

© Tatyana P. Maklakova*, Veronika N. Zorina, Anna V. Yanysheva, Ekaterina V. Mezentsseva, Nikolay A. Zorin

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Background. Immunoregulatory proteins (alpha-2-macroglobulin, lactoferrin) actively participate in inflammatory and autoimmune processes, affect synthesis and transport of hormones and cytokines, and control cell proliferation and apoptosis. However, the role of these proteins in the pathogenesis of Graves' disease (GD) is poorly understood.

Objective — the study objective was to determine blood levels of alpha-2-macroglobulin (α 2-MG), lactoferrin (LF), and cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8, and IFN- γ) in GD.

Material and methods. We determined blood levels of TSH, free T4, TSH receptor antibodies, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- γ , and LF by ELISA as well as α 2-MG by quantitative rocket immunoelectrophoresis in 50 patients with decompensated and compensated (4–6 months and 1.5–2 years after treatment onset) GD and 25 healthy females (control group).

Results. GD clinically manifested by body weight I in 84% of patients, sinus tachycardia in almost all patients, paroxysmal atrial fibrillation in 18% of cases, endocrine ophthalmopathy in 12% of patients, and neurological changes. In decompensated GD, there was a statistically significant increase in levels of IFN- γ , IL-6, and α 2-MG and an especially significant increase in levels of IL-8 and LF. At 4–6 months after treatment onset, clinical manifestations were stopped in all patients, levels of IL-6 and α 2-MG decreased, but the concentrations of TSH receptor antibodies (TSHR-Abs), IL-8, IFN- γ , and LF remained elevated. At 1.5–2 years, levels of the studied proteins and cytokines did not differ from those in the control group.

Conclusion. An increase in blood levels of IL-8, LF, IL-6, and α 2-MG in incident or recurrent GD and a decrease in the levels during treatment confirm involvement of immunoregulatory proteins in pathogenesis of the disease.

Keywords: Graves' disease, alpha-2-macroglobulin, lactoferrin, cytokines.

Болезнь Грейвса (БГ), или диффузный токсический зоб, — распространенное аутоиммунное поражение щитовидной железы, развивающееся у генетически предрасположенных лиц. БГ характеризуется тиреотоксикозом и присутствием в крови маркеров аутоиммунного процесса [1–3]. Ведущая роль в патогенезе аутоиммунного тиреотоксикоза отводится нарушениям регуляции иммунного ответа, а также

дисбалансу в активации различных субпопуляций Т-хелперов: Th-1, Th-2, Th-17 [4, 5]. В развитии заболевания участвуют различные медиаторы иммунных реакций: интерлейкины, хемокины, факторы роста [6, 7]. Однако в целом природа и точная роль триггерных факторов остаются неизвестными.

В связи с этим интерес представляет оценка содержания иммунорегуляторных белков, влияющих

на синтез и транспорт гормонов и цитокинов, а также активно участвующих в воспалительных и аутоиммунных процессах, контролирующих клеточную пролиферацию и апоптоз. К ним относятся $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ) и лактоферрин (ЛФ). Первый является ингибитором протеиназ, высвобождающихся при воспалении, и транспортером гормонов и цитокинов; кроме того, $\alpha 2$ -МГ участвует в распознавании и презентации инфекционных антигенов, регуляции пролиферации и апоптоза клеток, а также ремоделировании тканей [8]. ЛФ, обладающий выраженными антибактериальными и противовирусными свойствами, регулирует синтез цитокинов и является высокочувствительным маркером воспаления [9]. В литературе практически отсутствуют данные о роли вышеперечисленных белков в развитии БГ, а также о взаимосвязи их уровня с содержанием некоторых провоспалительных цитокинов и хемокинов при данной патологии.

Цель исследования — оценка содержания некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ), а также $\alpha 2$ -МГ и ЛФ в крови пациенток с БГ в стадии декомпенсации и после лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено открытое обсервационное одноцентровое когортное контролируемое нерандомизированное исследование, посвященное оценке уровня иммунорегуляторных белков и некоторых цитокинов в сыворотке крови пациенток ($44,3 \pm 3,5$ года) с верифицированной БГ до и после начала стандартного лечения тиамазолом [10]. Показатели исследовались на этапе клинической манифестации тиреотоксикоза (рецидив или впервые диагностированное заболевание), через 4–6 и 18–24 мес после начала лечения. В качестве контроля использовали пробы сывороток 25 здоровых женщин сопоставимого возраста.

Критерии соответствия

Диагноз БГ основывался на характерной клинической картине, лабораторных показателях и данных УЗИ щитовидной железы. В исследовании участвовали пациентки с острой формой заболевания на момент первичного обследования, без тяжелой сопутствующей патологии. Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании не участвовали пациентки с тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, подострый тиреоидит, послеродовой тиреоидит, лучевой тиреоидит), с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом и тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ (ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза или гипофизарная резистентность к тиреоидным гормо-

нам), а также женщины с новообразованиями в щитовидной железе неуточненной этиологии и обострениями сопутствующих заболеваний, способных исказить клиническую картину и иммунологический профиль.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения и поликлиники №1 МБЛПУ «Городская клиническая больница №1» Новокузнецка. Лабораторные показатели определялись в НИЛ иммунологии НГИУВ — филиала ФГБОУ РМАНПО.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 3 лет (в период с 2015 по 2017 г.). Пробы сыворотки получали при первичном обследовании (острая стадия БГ), на фоне лечения (через 4–6 мес), а также через 1,5–2 года после назначения лечения.

Описание медицинского вмешательства

Терапия БГ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению тиреотоксикоза [10]. Тиамазол назначали в дозе 20–30 мг/сут; дозу постепенно снижали до поддерживающей 10–15 мг/сут. Эутиреоидное состояние достигалось через 4–6 мес. В течение 1,5–2 лет 28 (56%) пациенток получали монотерапию тиамазолом, а 22 (44%) — 10–15 мг/сут тиамазола и 50–75 мкг/сут левотироксина (схема «блокируй и замещай»). Адекватность определялась клинически эутиреоидным состоянием пациенток, мониторингом уровней свободного Т4 и ТТГ каждые 2–3 мес и антител к рецептору ТТГ каждые 6 мес. В сыворотке определяли содержание иммунорегуляторных белков ($\alpha 2$ -МГ и ЛФ), цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ) и АТ-рТТГ. Пробы крови получали на каждом из 3 запланированных этапов обследования, сыворотку отделяли центрифугированием, замораживали и хранили при -20 °С до одновременного исследования всех образцов.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования была концентрация цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и иммунорегуляторных белков $\alpha 2$ -МГ и ЛФ у пациенток с БГ до и после лечения тиреотоксикоза.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными конечными точками были показатели функциональной активности щитовидной железы — уровни ТТГ, свободного Т4 и АТ-рТТГ.

Анализ в подгруппах

Разделения больных на подгруппы в зависимости от пола, возраста, степени тяжести и схемы лечения не проводилось.

Методы регистрации исходов

Концентрацию $\alpha 2$ -МГ определяли методом количественного низковольтного иммуноэлектрофореза в пластинах агарозного геля с использованием специфических тест-систем (НИЛ иммунологии НГИУВ — филиал ФГБОУ РМАНПО, Россия).

Уровни ЛФ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ТТГ и свободного Т4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Содержание АТ-рТТГ оценивали методом ИФА с использованием диагностического набора Roche diagnostics (Швейцария).

Этическая экспертиза

Протокол исследований был одобрен локальным этическим комитетом НГИУВ — филиала ФГБОУ РМАНПО (№1 от 26.01.15).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: проверка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В зависимости от результатов проверки проводилось парное межгрупповое сравнение показателей методами параметрической (по Стьюденту) либо непараметрической статистики. а) Для анализа результатов исследования при нормальном распределении применен пакет статистических программ In-Stat-II («GraphPad», США), использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони при сравнении результатов контрольной группы (здоровые) с больными и парный t -критерий Стьюдента при сравнении данных внутри группы больных (разные сроки исследования); количественные данные представлены как $M \pm m$; б) при анализе уровней АТ-рТТГ использовали непараметрический критерий Краскела—Уоллиса с применением критерия множественных сравнений Дана; в) оценка наличия клинических признаков болезни проводилась непараметрическими критериями χ^2 и Краскела—Уоллиса.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Группа БГ включала 30 (60%) женщин с впервые установленным диагнозом и 20 (40%) — с рецидивом заболевания, развившимся у 16 пациенток через 1–3 года после отмены медикаментозного лечения продолжительностью не меньше 1–2 лет; у 4 пациенток рецидив тиреотоксикоза был связан с прекращением приема тиамазола спустя 3–8 мес от начала терапии. В дебюте заболевания и при рецидиве тиреотоксикоза у 42 (84%) пациенток отмечалось снижение массы тела на 4–13 кг; практически у всех была по-

стоянная синусовая тахикардия, у 9 (18%) — пароксизмальная мерцательная аритмия, подтвержденная ЭКГ; у 40 (80%) — преимущественно систолическая артериальная гипертензия с увеличением пульсового давления; у 12% больных выявлялась эндокринная офтальмопатия; у всех имелись неврологические проявления в виде стойкой общей слабости, раздражительности, нарушения сна и в единичных случаях — нарушение менструальной функции и неустойчивый стул. Достижение эутиреоидного состояния через 4–6 мес и к 1,5–2 годам после начала терапии подтверждено статистически ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

При первичном обследовании пациенток клинический диагноз тиреотоксикоза был подтвержден соответствующими изменениями уровней ТТГ и свободного Т4 в сыворотке (см. таблицу). Через 4–6 мес лечения средние уровни гормонов не отличались от контроля. Показатели состояния щитовидной железы через 1,5–2 года после начала лечения также не отличались от таковых у здоровых лиц.

Концентрация $\alpha 2$ -МГ в стадии декомпенсации (до начала лечения) статистически значимо превышала контроль. Уже через 4–6 мес лечения уровень этого белка снизился до контрольных значений и оставался неизменным в течение 1,5–2 лет (см. таблицу). Содержание ЛФ также было повышено при манифестации тиреотоксикоза. Терапия в течение 4–6 мес практически не меняла его уровня. Снижение до нормальных показателей отмечалось только к 1,5–2 годам лечения.

Уровень ИЛ-8, синтез которого связан с синтезом ЛФ, превышал контрольные показатели в десятки раз не только в стадии манифестации, но и через 6 мес лечения. Содержание ФНО- α при ДТЗ не отличалось от такового в контрольной группе ни при манифестации тиреотоксикоза, ни через 1,5–2 года после начала лечения. Концентрация ИЛ-6 была существенно повышена при БГ в стадии декомпенсации. На фоне лечения через 4–6 мес его уровень снижался в 3 раза, но достигал контрольных значений только через 1,5–2 года. Содержание ИФН- γ оставалось значимо повышенным независимо от длительности лечения.

Уровень АТ-рТТГ имел тенденцию к снижению на промежуточном этапе терапии и значимо уменьшался через 1,5–2 года терапии, хотя и не достигал концентрации в контрольной группе.

Таким образом, несмотря на достижение эутиреоидного состояния к первым 4–6 мес лечения, нормализация иммунорегуляторных показателей (за исключением ИФН- γ) происходила только к 1,5–2 годам после начала лечения.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в процессе работы отмечено не было.

Концентрации ТТГ, свободного Т4, АТ-рТТГ, иммунорегуляторных белков и цитокинов в сыворотке крови при болезни Грейвса

Показатель	Контроль (n=25)	Болезнь Грейвса (n=50)		
		дебют заболевания	через 4–6 мес лечения	компенсированное состояние, через 1,5–2 года лечения
ТТГ, мЕд/л	1,37±0,16	0,03±0,01 $p_1 < 0,0001$	2,67±0,71 $p_2 = 0,0002$	1,95±0,25
Свободный Т4, нмоль/л	16,38±0,71	59,08±6,18 $p_1 < 0,0001$	14,67±1,40 $p_2 < 0,0001$	12,78±2,44 $p_2 < 0,0001$
АТ-рТТГ, Ед/л	0,4	36,5 Н=52,5 $p_1 < 0,05$	27,5 Н=44,5 $p_1 < 0,05$	3,8 Н=24,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
α2-МГ, г/л	2,29±0,15	2,85±0,10 $p_1 = 0,003$	2,37±0,1 $p_2 = 0,005$	2,44±0,14 $p_2 = 0,02$
ЛФ, мг/л	1,06±0,07	1,71±0,12 $p_1 < 0,0001$	1,88±0,15 $p_1 < 0,0001$	0,87±0,07 $p_2 < 0,0001$
ФНО-α, пкг/мл	0,9±0,2	1,1±0,1	1,9±0,2 $p_1 = 0,0004$ $p_2 = 0,0009$	0,7±0,3
ИЛ-6, пкг/мл	0,5±0,1	9,4±0,9 $p_1 < 0,0001$	3,0±0,8 $p_1 = 0,0015$ $p_2 < 0,0001$	0,6±0,1 $p_2 < 0,0001$
ИФН-γ, пкг/мл	1,8±0,3	4,6±0,7 $p_1 = 0,0012$	3,4±0,8 $p_1 = 0,0394$	3,8±0,2 $p_1 < 0,0001$
ИЛ-8, пкг/мл	4,3±0,8	179,4±39,7 $p_1 < 0,0001$	115,0±27,3 $p_1 < 0,0001$	3,8±0,6 $p_2 < 0,0001$

Примечание. p_1 — статистическая значимость отличий от контроля; p_2 — значимость различий показателей до и после лечения.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В дебюте БГ отмечены несбалансированная гиперцитокинемия (увеличение в крови концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ) и ее прямая связь с изменениями содержания иммунорегуляторных белков (α2-МГ, ЛФ). Через 4–6 мес лечения тиамазолом с достижением эутиреоидного состояния наблюдается трехкратное снижение уровня ИЛ-6, однако его полной нормализации не происходит. Уровень ИФН-γ не менялся, а концентрация ФНО-α статистически значимо повышалась (без превышения максимальных референсных значений); содержание АТ-рТТГ также возрастало.

Обсуждение основного результата исследования

Особенность аутоиммунного воспаления щитовидной железы заключается в том, что фолликулярный эпителий не только отвечает на действие цитокинов, источниками которых являются моноциты и лимфоциты, мигрирующие в железу из сосудистого русла, но и сам продуцирует ряд цитокинов и хемокинов. Доказано, что тиреоциты способны синтезировать ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, TGF-β, CXCL-19, CXCL-10 и RANTES [11, 12]. Рецептор CXCR3

экспрессируется в больших концентрациях на лимфоцитах и эндотелиальных клетках, что определяет формирование лимфоидной инфильтрации щитовидной железы. Клинические исследования показывают увеличение уровня сывороточного CXCL-10 при БГ [13]. ИЛ-1, ИФН-γ и ФНО-α стимулируют *in vitro* продукцию цитокинов фолликулярными клетками щитовидной железы, что может способствовать ее лимфоидной инфильтрации. Кроме того, цитокины повышают экспрессию молекул адгезии на тиреоцитах, продукцию оксида азота и простагландинов этими клетками, дополнительно активируя воспалительные реакции [11]. Высокие концентрации ИЛ-8 и тенденция к увеличению ФНО-α через 4–6 мес лечения отражают продолжающуюся инфильтрацию железы, что отмечено и другими исследователями [7]. В последние годы активно обсуждается роль хемокинов CXCL-9 и CXCL-11, синтез которых активируется ИФН-γ [7]. Эти хемокины связаны с активной фазой болезни. Лечение БГ сопровождается снижением их уровня. Поскольку ИФН-γ является индуктором их синтеза, его высокая концентрация как на промежуточном этапе лечения, так и через 1,5–2 года свидетельствует о высокой активности эффекторной фазы иммунного ответа и является одним из основных факто-

ров, определяющих прогрессирование патологического процесса.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы сопровождаются лимфоидной инфильтрацией тимуса, синтезом различных аутоантител, деструкцией и апоптозом тимоцитов [2, 3]. Известно, что цитотоксический эффект в значительной степени опосредован присутствующими в большом количестве в пораженной щитовидной железе Th-1-лимфоцитами, активно продуцирующими ФНО- α и особенно ИФН- γ [5]. Избыток ИФН- γ индуцирует экспрессию МНС-II, синтез хемокинов и экспрессию молекул адгезии, способствует экспансии Т- и В-лимфоцитов и макрофагов в тимус, поддерживает развитие аутоиммунных процессов и стимулирует апоптоз тимоцитов [3]. Полученные нами результаты (значительное повышение уровня хемокина ИЛ-8) согласуются с вышеприведенными данными. Несколько меньший вклад в патогенез БГ вносят такие индукторы воспаления и аутоиммунных процессов, как ФНО- α и ИЛ-6. Предполагается, что именно усиленный синтез провоспалительных цитокинов в ответ на инфекционный агент является одним из триггерных механизмов аутоиммунной патологии щитовидной железы [3]. Однако *in vitro* показана блокада как спонтанной, так и митогенстимулированной секреции ФНО- α лимфоцитами при БГ [14]. Выявленный нами в крови больных относительно низкий уровень провоспалительного ФНО- α подтверждает ранее опубликованные данные о блоке синтеза данного цитокина. Мы не наблюдали полной нормализации уровней ИФН- γ и ИЛ-6 в крови через 4–6 мес лечения, а уровня ИФН- γ и через 1,5–2 года терапии. Это говорит о том, что тимазол, купируя клинические проявления БГ, не устраняет триггерных факторов патогенеза заболевания.

Параллельное повышение уровня острофазовых белков на стадии манифестации БГ (при том, что α 2-МГ — негативный реактант воспаления, а ЛФ — позитивный) дополнительно свидетельствует о том, что маркеры воспалительной реакции реагируют на аутоиммунный компонент заболевания, что приводит к дисбалансу различных факторов.

Исходя из полученных результатов и данных литературы, можно предположить, что повышение протеазной активности при воспалении и деструктивных процессах приводит к высвобождению ИЛ-8 и ИЛ-6 из мембран клеток. При этом первый стимулирует синтез ЛФ, а второй — α 2-МГ. Избыток ИЛ-6 подавляет синтез ФНО- α . Повышенный уровень ЛФ усиливает воспалительный ответ, особенно на фоне дефицита железа, характерного для патологии щитовидной железы [15]. Продукты воспалительной реакции способны окислять молекулы α 2-МГ, что при-

водит к активному выведению ФНО- α из циркуляции, дисрегуляции синтеза и транспорта цитокинов (приводящей к накоплению ИФН- γ), а также к появлению дефектных иммуногенных молекул α 2-МГ, формированию иммунокомплексов с аутоантителами и их накоплению в циркуляции [16]. Кроме того, ИФН- γ блокирует основной клеточный рецептор эндцитоза — LRP [17], поэтому повышенный уровень данного цитокина может нарушать утилизацию белков и способствовать их накоплению в крови. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что чем выше содержание ЛФ и α 2-МГ при БГ и чем медленнее их уровни нормализуются при лечении, тем выше вероятность рецидива заболевания.

Ограничения исследования

Ограничение проведенного исследования определялось 3-летним периодом наблюдения, за который у пациенток с болезнью Грейвса достигнуто состояние стойкой компенсации заболевания. Полученные данные недостаточны для их экстраполяции на всю генеральную совокупность.

Заключение

При первично выявленной или рецидивирующей болезни Грейвса повышена концентрация цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ), а также иммунорегуляторных белков α 2-МГ, ЛФ в сыворотке. Через 4–6 мес лечения на фоне нормализации гормонального статуса уровни α 2-МГ и ИЛ-6 снижались, но концентрации ЛФ и ИФН- γ оставались повышенными. Лечение БГ в течение 1,5–2 лет приводило к нормализации всех изученных показателей, за исключением концентрации ИФН- γ и уровня АТ-рТТГ. Высокое содержание иммунорегуляторных белков (α 2-МГ и ЛФ) наряду с характерной для аутоиммунных тиреопатий цитокинемией свидетельствует о дисфункции иммунной системы при ДТЗ и диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке НИР НГИУВ — филиала ФГБОУ РМАНПО, Россия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Концепция и дизайн исследования — Маклакова Т.П.; статистическая обработка данных и создание авторских тест-систем — Зорина В.Н., Зорин Н.А.; написание текста — Маклакова Т.П., Зорина В.Н.; редактирование — Зорин Н.А. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выносят благодарность врачам-ординаторам Янышевой А.В. и Мезенцевой Е.В. за помощь в наборе клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Лазанович В.В., Маркелова Е.В. Показатели цитокинового статуса, тиреоидных аутоантител и их динамические изменения на фоне лечения болезни Грейвса. // *Клиническая экспериментальная тиреологическая*. — 2008. — Т. 4. — №3. — С. 28-35. [Lazanovich VV, Markelova EV. Cytokine status, thyroid autoantibodies and their dynamic changes during the treatment of graves' disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2008; 4(3):28-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20084328-35>
- Ganesh BV, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):721-731. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049>
- Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2008. — Т. 4. — №1. — С. 26-34. [Kandror VI. Pathogenesis of graves disease and mechanism of action of thiroid hormones. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2008;4(1):26-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20084126-34>
- Здор В.В., Маркелова Е.В. Уровень сывороточных цитокинов, трансформирующего фактора роста-В, IL-17, IL-10, IL-1 α и IL-1 β в дебюте аутоиммунного тиреотоксикоза при болезни Грейвса—Базедова. // *Медицинская Иммунология*. — 2011. — Т. 13. — №4-5. — С. 366. [Zdor VV, Markelova EV. Uroven' syvotochnykh tsitokinov, transformiruyushchego faktora rosta-B, IL-17, IL-10, IL-1 α and IL-1 β v debyute avtoimmunnogo tireotoksikoza pri bolezni Greivyasa—Bazedova. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2011;13(4-5):366. (In Russ.)].
- Eshaghkhani Y, Sanati MH, Nakhjavani M, et al. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with graves' disease. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(1):28-36.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Increase of interferon-gamma inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active graves' disease and modulation by methimazole therapy. *Thyroid*. 2013;23(11):1461-1469. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0485>
- Gu LQ, Jia HY, Zhao YJ, et al. Association studies of Interleukin-8 gene in graves' disease and graves' ophthalmopathy. *Endocrine*. 2009;36(3):452-456. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9240-9>
- Зорин Н.А., Зорина В.Н. Сигнальная система макроглобулинов. (Обзор литературы). // *Биомедицинская химия*. — 2012. — Т. 58. — №4. — С. 400-410. [Zorin NA, Zorina VN. Signal'naya sistema makroglobulinov. Obzor Literatiry. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2012;58(4):400-410. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18097/pbmc20125804400>
- Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2549-2559. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5370-2>
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Е., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №6. — С. 67-77. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. The Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>
- Ajjan RA, Weetman AP. Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*. 2009;36(6-7):351-359. doi: <https://doi.org/10.1080/08916930310001603046>
- Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):405-413. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x>
- Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008;18(9):953-958. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0405>
- Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Новицкий В.В. Аутоиммунные тиреопатии. Молекулярные подходы к дифференциальной диагностике. — Томск: Издательство СибГМУ; 2017. [Saprina TV, Prokhorenko TS, Novitskiy VV. *Autoimmunnnye tireopatii. Molekulyarnye podkhody k differentsial'noy diagnostike*. Tomsk: Izdatel'stvo SibGMU; 2017. (In Russ.)].
- Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М. Взаимосвязь иммунологического статуса и микроэлементного профиля организма при тиреопатиях. // *Врач*. — 2007. — №5. — С. 51-52. [Sharipova ZF, Farkhutdinova LM. Vzaimosvyaz' immunologicheskogo statusa I mikroelementnogo profilya organizma pri tireopatiyakh. *Vrach*. 2007;(5):51-52. (In Russ.)].
- Wu SM, Patel DD, Pizzo SV. Oxidized alpha2-Macroglobulin (Alpha2m) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation. *J Immunol*. 1998;161(8):4356-4365.
- Lamarre J, Wolf BB, Kittler EL, et al. Regulation of macrophage alpha2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J Clin Invest*. 1993;91(3):1219-1224. doi: <https://doi.org/10.1172/jci116283>

Рукопись получена: 12.02.18

Одобрена к публикации: 02.11.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Маклакова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор [Tatjana P. Maklakova, PhD, MD, Professor]; +7 (3843) 458418; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8790-9337>; eLibrary SPIN: 9314-5582; e-mail: maclacovatat@yandex.ru

Зорина Вероника Николаевна, д.б.н. [Veronika N. Zorina, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>; eLibrary SPIN: 1630-1716; e-mail: nilimmun@yandex.ru

Янышева Анна Владимировна [Anna V. Yanyшева, MD]; e-mail: Anna-nik_06@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6982-9058>

Мезенцева Екатерина Вадимовна [Ekaterina V. Mezentseva, MD]; e-mail: perinatal_nk@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5770-1348>

Зорин Николай Алексеевич, д.б.н., профессор [Nikolay A. Zorin, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-5826>; eLibrary SPIN: 4223-0819; e-mail: macroglobulin@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Маклакова Т.П., Зорина В.Н., Янышева А.В., Мезенцева Е.В., Зорин Н.А. Иммунорегуляторные белки и цитокины в крови пациентов с болезнью Грейвса. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №1. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9567>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maklakova TP, Zorina VN, Yanyшева AV, Mezentseva EV, Zorin NA. Immunoregulatory proteins and cytokines in the blood of patients with Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9567>