КОНЦЕНТРАЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ЦИТОКИНОВ И АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СУПЕРНАТАНТАХ КУЛЬТУР КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Зорина В.Н., Маклакова Т.П., Шепель Т.Т., Бойко О.Н., Зорина Р.М., Зорин Н.А.

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Изучено содержание ТТГ, Т4-своб., $\text{TNF}\alpha$, IL-6, $\text{IFN}\gamma$ и $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови и супернатантах краткосрочных культур клеток крови при ДТЗ на фоне обострения и после достижения эутиреоидного состояния в сравнении со здоровыми. Установлено, что в сыворотке крови при обострении не только достоверно повышен Т4-своб., при сниженном ТТГ, но и увеличено содержание IL-6, $\text{IFN}\gamma$, а также транспортирующего и регулирующего их синтез $\alpha 2$ -МГ. Лечение Тиамазолом нормализовало гормональный профиль и снижало уровни $\alpha 2$ -МГ, IL-6, $\text{IFN}\gamma$ в крови, но не нормализовало их полностью, а содержание $\text{TNF}\alpha$ даже повышалось. В супернатантах суточных культур клеток крови до лечения снижена активность митоген-индуцированного синтеза $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IFN}\gamma$, увеличена спонтанная продукция $\text{IFN}\gamma$. После достижения эутиреоидного состояния на фоне приема Тиамазола, в супернатантах нестимулированных клеток сохранялись повышенные уровни $\text{IFN}\gamma$, дополнительно снижался синтез IL-6, а при митогенной стимуляции — нормализовался синтез $\text{IFN}\gamma$, но сохранялась сниженная активность секреции $\text{TNF}\alpha$ по сравнению с контролем. Уровень $\alpha 2$ -МГ в супернатантах был стабилен и намного ниже, чем в сыворотке крови. Таким образом, купирование тиреотоксикоза Тиамазолом нормализует гормональный фон, но не способно нормализовать синтез цитокинов и регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -МГ, что способствует рецидивированию воспалительных реакций и реактивации аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, цитокины, альфа-2-макроглобулин, культуры клеток крови, супернатант, митогенная стимуляция, Тиамазол

Адрес для переписки:

Зорина Вероника Николаевна
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ
654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Address for correspondence:

Zorina Veronika N.
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley pr., 5.
Phone: 7 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Образец цитирования:

В.Н. Зорина, Т.П. Маклакова, Т.Т. Шепель, О.Н. Бойко, Р.М. Зорина, Н.А. Зорин, «Концентрации тиреоидных гормонов, цитокинов и альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови и супернатантах культур клеток крови при диффузном токсическом зобе» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 53–58.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-53-58
© Зорина В.Н. и соавт., 2015

For citation:

V.N. Zorina, T.P. Maklakova, T.T. Sheppel, O.N. Boyko, R.M. Zorina, N.A. Zorin, "Contents of thyroid hormones, cytokines and $\alpha 2$ -macroglobulin in blood sera and in culture supernates of blood cells from the Graves disease patients", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 53–58.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-53-58
DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-53-58>

CONTENTS OF THYROID HORMONES, CYTOKINES AND α 2-MACROGLOBULIN IN BLOOD SERA AND IN CULTURE SUPERNATES OF BLOOD CELLS FROM THE GRAVES DISEASE PATIENTS

Zorina V.N., Maklakova T.P., Sheppel T.T., Boyko O.N., Zorina R.M., Zorin N.A.

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. We had investigated levels of TTG, T4, TNF α , IL-6, IFN γ , and α 2-MG in blood serum and supernates of short-term blood cultures in the patients with verified Graves disease before treatment and after reaching of euthyroid status, as compared with healthy controls. We have revealed that initial blood concentrations of free T4 in the patients were increased, along with decrease in TSH, higher IL-6, IFN γ levels, as well as concentrations of α 2-MG which participates in cytokine transport and synthesis. Thiamazole treatment normalized the hormonal profile and reduced blood levels of IL-6, IFN γ and α 2-MG, however, without complete normalization, along with increase of serum TNF α contents. It was shown, that the patients before treatment had decreased *in vitro* response of cells to the mitogenic stimulation as shown by decreased induction of TNF α and IFN γ production, along with, increased spontaneous IFN γ levels. When reaching euthyroid state after Thiamazole administration, we observed an increased spontaneous IFN γ synthesis, decreased IL-6 production in resting cultures. In mitogen-stimulated cell cultures from the treated patients, IFN γ contents became normal, however, TNF α secretion remained lower than in controls. The α 2-MG levels in supernates were stable and significantly lower, than in serum. We may presume that thyrotoxicosis treatment with Thiamazole causes stabilization of the endocrine state, however, being not sufficient for normalized production of cytokines, as well as α 2-MG, with its regulatory and transporter functions, thus promoting recurrence of disease and reactivation of autoimmune events.

Keywords: Graves disease, cytokines, α 2-macroglobulin, blood cells cultures, supernatant, mitogen stimulation, Thiamazole

Введение

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса, является распространенным орган-специфическим аутоиммунным заболеванием. [6]. Развитие иммунологической толерантности приводит к инфильтрации тканей лимфоцитами, продукции аутоантител, в том числе против тиреоид-стимулирующего гормонального рецептора, что минимизирует стимулирующее действие ТСГ, гипертиреозу и диффузной гиперплазии тканей щитовидной железы [4, 6]. Дисгормональные проявления ДТЗ успешно купируются адекватной терапией [4], но аутоиммунные процессы зачастую сохраняются, что приводит к рецидивирующему течению болезни. Существенную роль в развитии аутоиммунных процессов играют нарушения молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, осуществляемых цитокинами, которые вовлечены в индуцирование эффекторной фазы иммунного ответа и развитие воспаления, стимулируют выброс NO и простагландинов, а также могут на-

прямую повреждать клетки щитовидной железы, их уровни коррелируют с активностью заболевания и снижаются при лечении [4, 6]. Секретция, транспорт и презентация цитокинов в свою очередь зависят от α 2-макроглобулина (α 2-МГ) [1], однако его роль при ДТЗ до настоящего времени не изучалась.

Целью нашего исследования было изучение соотношения тиреоидных гормонов, некоторых цитокинов и α 2-МГ в сыворотке крови и супернатантах краткосрочных культур клеток крови при ДТЗ на фоне обострения и после достижения эутиреоидного состояния.

Материалы и методы

Группа больных ДТЗ состояла из пациенток эндокринологического отделения в возрасте $42,7 \pm 2,8$ лет. Диагноз основывался на клинических признаках, результатах лабораторных анализов и данных УЗИ – у 60% ДТЗ установлен впервые, у 40% верифицирован рецидив заболе-

вания. Критериями исключения были наличие сопутствующих аутоиммунных либо воспалительных заболеваний иного генеза, подострого амиодарониндуцированного тиреоидита и узловых новообразований в щитовидной железе. Исследование проводилось на фоне манифестации заболевания (35 чел.) и через 4-6 месяцев (25 чел.) при достижении эутиреоидного состояния назначением Тиамазола (суточная доза 20-30 мг/сутки с переходом на поддерживающую 10 мг/сутки). Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых женщин сравнимого возраста ($39,8 \pm 3,6$ лет), отобранных на основании стандартных профосмотров. Супернатанты суточных культур клеток крови анализировались у 10 больных до лечения, у 10 – после достижения эутиреоидного состояния и у 12 женщин контрольной группы. Получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Образцы крови из локтевой вены использовались для получения сыворотки и для культивирования клеток крови при помощи наборов «Цитокин-стимул-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Культивирование проводилось по инструкции в течение 24 ч, стимуляция клеток осуществлялась липополисахаридом пневмококка, фитогемагглютинином-Р и конканавалином-А. Сыворотку крови и супернатанты культур клеток отделяли центрифугированием. Индекс стимуляции (ИС) рассчитывали как отношение концентраций исследуемых белков в митоген-стимулированных супернатантах культур клеток крови к спонтанной продукции.

Для определения уровней свободного T_4 и ТТГ, а также цитокинов (IL-6, TNF α и IFN γ) использовали коммерческие наборы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и оборудование для проведения ИФА (Bio-Rad, США). Концентрацию $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови определяли

методом количественного низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза, а в супернатантах – методом ИФА с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы для биостатистики InStat-2 (GraphPad, США).

Результаты

При манифестации ДТЗ концентрация ТТГ в сыворотке крови была в 45 раз ниже, чем у здоровых, и нормализовалась при лечении Тиамазолом (табл. 1). Соответственно, уровень свободного T_4 на фоне обострения заболевания был в 3,6 раза выше нормы и снижался при достижении эутиреоидного состояния. Кроме того, при обострении ДТЗ в полтора раза была увеличена концентрация $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови, лечение не приводило к нормализации уровня этого белка, хотя и способствовало достоверному снижению по сравнению с обострением заболевания. При этом концентрация TNF α в сыворотке крови не отличалась от показателей контрольной группы при обострении ДТЗ и удваивалась на фоне лечения. Уровень IL-6 при манифестации ДТЗ был в 20 раз выше контрольных значений, снижался и на фоне лечения, но не нормализовался полностью, оставаясь повышенным в 6 раз. Содержание IFN γ в сыворотке крови превышало норму и практически не снижалось при достижении эутиреоидного состояния.

В супернатантах суточных культур клеток крови (табл. 2) концентрация $\alpha 2$ -МГ была практически одинаковой в норме, при обострении ДТЗ, и на фоне лечения, как при спонтанном синтезе, так и при стимуляции. В целом его уровни в супернатантах были в 60-80 раз ниже, чем в сыворотке крови.

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ, ЦИТОКИНОВ И $\alpha 2$ -МГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ДТЗ

Показатели	Контрольная группа	ДТЗ до лечения	ДТЗ эутиреоидное состояние
ТТГ (мЕ/л)	$1,37 \pm 0,16$	$0,03 \pm 0,01^*$	$2,67 \pm 0,72^{**}$
T_4 -своб. (нмоль/л)	$16,38 \pm 0,71$	$59,08 \pm 6,18^*$	$14,67 \pm 1,40^{**}$
$\alpha 2$ -МГ (г/л)	$1,89 \pm 0,06$	$2,85 \pm 0,1^*$	$2,37 \pm 0,1^*, **$
TNF α (пкг/мл)	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2^*, **$
IL-6 (пкг/мл)	$0,5 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,9^*$	$3,0 \pm 0,8^*, **$
IFN γ (пкг/мл)	$1,8 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,7^*$	$3,4 \pm 0,8^*$

Примечание. В скобках указано количество обследованных, * – достоверные различия ($P < 0,05$) между ДТЗ и контрольной группой; ** – достоверные отличия между показателями групп ДТЗ.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ, ЦИТОКИНОВ И $\alpha 2$ -МГ В СУПЕРНАТАНТАХ СУТОЧНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ДТЗ

Показатели	Контрольная группа		ДТЗ до лечения		ДТЗ эутиреоидное состояние	
	Спонтанный синтез	Митогенная стимуляция	Спонтанный синтез	Митогенная стимуляция	Спонтанный синтез	Митогенная стимуляция
TNF α (пкг/мл)	2,8 $\pm$ 0,6	1233 $\pm$ 228,7	0,8 $\pm$ 0,5	550,5 $\pm$ 134,3*	1,0 $\pm$ 0,6	282,6 $\pm$ 69,6*
IL-6 (пкг/мл)	105,5 $\pm$ 23,7	22088 $\pm$ 3770	90,4 $\pm$ 39,7	17402 $\pm$ 2306	43,5 $\pm$ 15,4*	18124 $\pm$ 6499
IFN γ (пкг/мл)	0	1233 $\pm$ 228,7	0,8 $\pm$ 0,5*	517,8 $\pm$ 79,9 **	1,0 $\pm$ 0,6*	1070,4 $\pm$ 221,3**
$\alpha 2$ -МГ (г/л)	0,032 $\pm$ 0,004	0,030 $\pm$ 0,002	0,034 $\pm$ 0,003	0,034 $\pm$ 0,003	0,030 $\pm$ 0,002	0,030 $\pm$ 0,003

Примечание. См. пояснения к таблице 1.

Секреция TNF α в культуре (табл.2) при ДТЗ была достоверно ниже показателей контрольной группы и не изменялась при достижении эутиреоидного состояния. Индекс стимуляции при обострении ДТЗ был выше, чем в контрольной группе (688 против 440) и снижался при лечении до 283. Спонтанная продукция данного цитокина в культуре клеток увеличивала его концентрацию в супернатантах в 16 раз по сравнению с сывороткой крови в контрольной группе, а митогенная стимуляция — в 6850 раз. Секреция TNF α в нестимулированных культурах клеток при манифестации ДТЗ была выше только в 4 раза по сравнению с сывороткой крови, а митогенная стимуляция увеличивала различие до 2500 раз. При достижении эутиреоидного состояния спонтанная продукция цитокина клетками увеличивала его концентрацию в супернатантах в 2,6 раза по сравнению с сывороткой крови, а митогенный ответ был в 743 раза активнее.

Содержание IL-6 в супернатантах нестимулированных культур клеток крови было практически идентично в контрольной группе и при ДТЗ до лечения, но снижалось при лечении Тиамазолом более чем в 2 раза, при стимуляции достоверных различий не обнаружено. Индекс стимуляции при ДТЗ до лечения был сопоставим с нормой (193 и 209 соответственно) и увеличивался практически вдвое после применения Тиамазола (до ИС = 417). Содержание IL-6 в супернатантах при спонтанном синтезе было в десяток раз выше, чем в сыворотке крови при ДТЗ (в норме — в 200 раз). При митогенной стимуляции суточных культур наименьший ИС был при ДТЗ до лечения (1871), при достижении эутиреоидного состояния повышался (ИС = 6041), но не достигал контрольных значений (ИС = 44176).

IFN γ в супернатантах нестимулированных культур клеток крови контрольной группы фак-

тически не обнаруживался и был минимален при ДТЗ вне зависимости от активности процесса. При митогенной стимуляции концентрация интерферона в супернатантах была намного выше, причем в норме и на фоне лечения Тиамазолом она была в среднем в 2 раза выше, чем при обострении. При сравнении содержания IFN γ в сыворотке крови и в супернатантах после суточного культивирования клеток крови не обнаружено различий при спонтанной секреции, а при добавлении митогенов различие в норме составляло более чем 600 раз, при достижении эутиреоидного состояния около — 300 и при обострении — около 100 раз.

Обсуждение

Как и предполагалось, концентрации ТТГ и свободного тироксина нормализовались при достижении стойкого эутиреоидного состояния при лечении Тиамазолом в течение 4-6 месяцев [4]. Однако результаты исследования уровней $\alpha 2$ -МГ и цитокинового профиля не столь однозначны.

Известно, что трансформированный протеиназами МГ связывает и транспортирует липополисахариды, лектины и цитокины к клеткам, где либо запускает каскад реакций форфорилирования через стерженьковые рецепторы (grpr78 и пр.), либо поглощается клеткой через рецепторы эндоцитоза (LRP) с дальнейшим процессингом и запуском биосинтеза соответствующих молекул [1]. Поскольку нами выявлено накопление $\alpha 2$ -МГ в циркуляции, а лечение снижает, но не нормализует его количество, можно предположить, что при ДТЗ либо изменен синтез и, соответственно, спектр регуляторных воздействий, реализуемых $\alpha 2$ -МГ, либо нарушены процессы его утилизации. В целом количество $\alpha 2$ -МГ, способного связать цитокины в крови при ДТЗ, до-

статочны и даже избыточно, притом что период полувыведения комплекса трансформированного $\alpha 2$ -МГ с цитокинами не превышает 1-2 минут и количество данных форм в циркуляции минимально (1-2% от общего пула). Поскольку синтез $\alpha 2$ -МГ индуцирует IL-6 [1], избыток данного цитокина при ДТЗ, обнаруженный нами и другими авторами [4, 6], может быть причиной повышенных уровней $\alpha 2$ -МГ в циркуляции. Антагонистом IL-6 является TNF α , блокирующий транскрипцию гена $\alpha 2$ -МГ [1], что может способствовать снижению концентрации последнего в крови при повышении уровней TNF α на фоне лечения. С другой стороны, избыток IFN γ блокирует экспрессию рецепторов эндоцитоза на поверхности клеток-мишеней [5], что может приводить к задержке $\alpha 2$ -МГ в циркуляции и препятствовать проведению сигналов через LRP как при манифестации ДТЗ, так и при достижении эутиреоидного состояния.

Содержание всех изученных цитокинов в крови при ДТЗ было повышено, что совпадает с литературными данными [4, 6], а отсутствие нормализации их уровней на фоне лечения Тиамазолом свидетельствует о том, что купирование симптоматики не устраняет причину заболевания и риск рецидивирования.

Согласно полученным данным, концентрация $\alpha 2$ -МГ в супернатантах краткосрочных культур клеток крови была резко снижена по сравнению с сывороткой крови, как при отсутствии, так и при наличии митогенов. Мы предполагаем, что причиной подобного явления служит активный эндоцитоз данного белка, на который не оказывают существенного влияния липополисахариды и лектины, притом что способность клеток крови к синтезу $\alpha 2$ -МГ значительно ниже, чем синтетический потенциал гепатоцитов, где и образуется подавляющая часть циркулирующего $\alpha 2$ -МГ [1]. При активном эндоцитозе стимулирующих факторов (в т.ч. цитокинов) в составе комплекса с $\alpha 2$ -МГ большая их часть попадает внутрь клеток-мишеней не позднее 30 минут от начала реакции, запуская митоз клеток через трансмембранные стержневые рецепторы — пик секреции цитокинов в культурах клеток обычно составляет от 3 до 24 часов [3].

Синтез предшественников цитокинов происходит в рибосомах, они доставляются к цитоплазматической мембране и экспрессируются в виде типичного трансмембранного стержневого рецептора, а для высвобождения цитокина (растворимая форма) путем лизиса определенных связей

необходимо наличие соответствующих гидролаз [2]. В их числе — костная морфогенетическая протеиназа BMP-1, входящая в состав литического домена CUB макроглобулинов, компонентов системы комплемента и металлопротеиназ семейства ADAMTS [2]. Обнаруженное в рамках данного исследования существенное количество цитокинов в супернатантах культур клеток свидетельствует как об активизации биосинтеза цитокинов, так и достаточности гидролазного потенциала для отделения их от цитоплазматических мембран клеток крови.

В нестимулированных культурах клеток контрольной группы обращает на себя внимание явное превалирование секреции IL-6 над иными цитокинами, обнаруживаемое ранее и другими авторами в культурах мононуклеаров [4]. Возможно, оно направлено на стимуляцию восполнения дефицита $\alpha 2$ -МГ, регулируемого по типу обратной связи, но биосинтетические возможности клеток крови для этого явно недостаточны. Оппозитное влияние двух других цитокинов на IL-6 в спонтанных культурах клеток крови прослеживается только при достижении эутиреоидного состояния при ДТЗ и может быть случайным. Нами не обнаружена активация синтеза TNF α в культуре клеток крови, аналогичная активации синтеза в культурах мононуклеаров, описываемой другими авторами [4].

Сходная картина имеет место и при митогенной стимуляции — синтез IL-6 явно превалирует над секрецией иных цитокинов, причем лечение ДТЗ Тиамазолом не оказывает на него существенного влияния. При стимуляции культур митогенами секреция TNF α при ДТЗ достоверно снижена, что может быть связано с блокирующим действием избытка IL-6 на его секрецию.

Накопление цитокинов в супернатантах на фоне снижения количества $\alpha 2$ -МГ может быть связано со снижением активности эндоцитоза как под влиянием IFN γ [5], так и за счет повреждения молекул $\alpha 2$ -МГ NO-радикалами, высвобождающимися под влиянием цитокинов [6], что снижает сродство $\alpha 2$ -МГ к рецепторам [1].

Таким образом, применение Тиамазола нормализует гормональный фон и купирует клинические проявления тиреотоксикоза, но не способно нормализовать синтез цитокинов и регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -МГ, что приводит к рецидивированию воспалительных реакций и реактивации аутоиммунных процессов.

Список литературы / References

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Сигнальная система макроглобулинов. (Обзор литературы) // Биомедицинская химия, 2012. № 4. С. 400-410. [Zorin N.A., Zorina V.N. Signaling system of macroglobulins. Review. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2012, no. 4, pp. 400-410. (In Russ.)]
2. Baran P., Nitz R., Grötzinger J., Scheller J., Garbers C. Minimal interleukin 6 (IL-6) receptor stalk composition for IL-6 receptor shedding and IL-6 classic signaling. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 21, pp. 14756-14768.
3. Chávez-Tapia N.C., Rosso N., Uribe M., Bojalil R., Tiribelli C. Kinetics of the inflammatory response induced by free fatty acid accumulation in hepatocytes. *Ann. Hepatol.*, 2013, Vol. 13, no. 1, pp. 113-120.
4. Li Y., Wang Z., Yu T., Chen B., Zhang J., Huang K., Huang Z. Increased expression of IL-37 in patients with Graves' disease and its contribution to suppression of proinflammatory cytokines production in peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.*, 2014, Vol. 16, no. 9, e107183.
5. Marzolo M.P., von Bernhardt R., Bu G., Inestrosa N.C. Expression of alpha(2)-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in rat microglial cells. *J. Neurosci. Res.*, 2000, Vol. 60, no. 3, pp. 401-411.
6. Mikoś H., Mikoś M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol. Pol.*, 2014, Vol. 65, no. 2, pp. 150-155.

Авторы:

Зорина В.Н. — д.б.н., главный научный сотрудник, НИЛ иммунологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Маклакова Т.П. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Шепель Т.Т. — клинический ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Бойко О.Н. — клинический ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорина Р.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник, НИЛ иммунологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорин Н.А. — д.б.н., профессор, заведующий НИЛ иммунологии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

Authors:

Zorina V.N., PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Maklakova T.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Sheppel T.T., Resident Physician, Department of Endocrinology and Diabetology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Boyko O.N., Clinical Resident, Department of Endocrinology and Diabetology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorina R.M., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorin N.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

Поступила 13.11.2014
Принята к печати 23.11.2014

Received 13.11.2014
Accepted 23.11.2014