

ИММУННЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЖЕЛЕЗАХ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ГИПОТИРЕОЗЕ

Эдор В.В.^{1,3}, Тихонов Я.Н.^{2,3}

¹ Кафедра физиологии человека,

² кафедра патологической анатомии

ГБОУ ВПО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава РФ, Владивосток, Россия

³ ООО “Центр. Клиника диабета и эндокринных заболеваний”, Владивосток, Россия

Эдор В.В. — канд. мед. наук, врач-эндокринолог, ассистент кафедры физиологии человека ГБОУ ВПО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” МЗ РФ; Тихонов Я.Н. — врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

В созданной модели экзогенного тиреотоксикоза у крыс получили достоверное повышение сывороточного уровня ИЛ-1 β , ИФН- γ и ИЛ-10 по сравнению с контролем и повышение уровня ФНО- α при гипотиреозе, а также достоверное нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в супернатанте щитовидных желез животных на фоне тиреотоксикоза со смещением в сторону Th1-маркерных цитокинов, снижение в сыворотке крови крыс соотношения ИЛ-10/ИФН- γ при гипотиреозе и повышение при тиреотоксикозе. Морфологические изменения в щитовидной железе выражались в мастоцитарной очаговой инфильтрации стромы фолликулов, которая может свидетельствовать об активации Т-клеточной популяции лимфоцитов. В надпочечниках в клубочковой и пучковой зонах обнаружено увеличение клеток с пролиферативной фазой клеточного цикла с amitotической активностью, в аденогипофизе также наблюдались признаки повышения пролиферативной активности клеток. Таким образом, полученные данные подтверждают взаимосвязь гормональных, иммунных и морфологических изменений в эндокринной системе при тиреотоксикозе и гипотиреозе, расширяют представление о механизмах развития болезни Грейвса.

Ключевые слова: экспериментальные тиреотоксикоз, гипотиреоз; цитокины, эндокринные железы.

Immune and Histological Changes in the Endocrines Glands in Experimental Thyrotoxicosis and Hypothyroidism

Zdor V.V.^{1,3}, Tychonov Y.N.^{2,3}

¹ chair of pathological physiology and

² chair of pathological anatomy

Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok, Russia

³ “Clinic of diabetes and endocrine diseases”

Experimental thyrotoxicosis rats showed significant elevation in serum rates of pro-and-anti-inflammatory cytokines: IL-1 β , IFN γ and IL-10 against in control. The rats with tentative experimentally-induced hypothyroidism showed significant elevation in serum TNF- α . IFN- γ / IL-10 correlation both in system and organs was determined observed close to Th1 with minor dominance of Th2 marker cytokines *in situ* of healthy rats and tenfold ratio change towards Th1 marker cytokines at organ level in thyrotoxicosis. Morphological changes in thyroid were shown in mastocytar focal infiltration of follicles stroma indicating activation of T-cell population of lymphocytes. Augmentation of cells with proliferative phase of cell cycle with amitotic activity was detected in glomerular and fasciculate zone of adrenal glands and in adenohipophysis. Hereby findings prove interdependence of hormone, morphological and immune changes in endocrine system under thyrotoxicosis and enlarge our view about the conception of Grave’s Disease development.

Key words: experimental thyrotoxicosis, hypothyroidism; cytokines, endocrines glands.

Введение

Как известно, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗЩЖ) чаще (в 8–9 раз) поражают женщин, что связывают с возможным наличием у лиц женского пола большего количества аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, развитие которых у плодов мужского пола подвергается так называемой отрицательной иммунологической селекции за счет иммуносупрессивного действия тестостерона во внутриутробном развитии [1, 8]. Экзогенные факторы и некоторые эндогенные состояния (стресс, беременность и т.д.), сопровождающиеся нарушением функции надпочечников – повышением уровня катехоламинов и кортизола, также могут, как стало известно в результате недавних исследований, изменить отрицательную селекцию лимфоцитов в тимусе и привести к появлению большего количества лимфоцитов с аутоагрессивными свойствами [1, 7]. Место молекулярной мимикрии, как экзогенного фактора в патогенезе АИЗЩЖ, также может быть объяснено и с точки зрения патологии врожденного иммунитета – в виде нарушения в системе антигенпрезентации макрофагами [13]. Тем более что на макрофагах найдены рецепторы для гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора, который, повышаясь при стрессе, может индуцировать биосинтез ИЛ-1 макрофагами, что в свою очередь будет активировать В-лимфоциты [9].

В наших предшествующих исследованиях у пациентов с аутоиммунным тиреотоксикозом было получено симметричное повышение как Th1-, так и Th2-маркерных цитокинов, сопряженное с тяжестью течения тиреотоксикоза (как эндогенного, так и экзогенного в эксперименте) [2, 3]. Иммунорегуляторная роль тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) известна в последние годы и подтверждена в экспериментах, где было продемонстрировано симметричное повышение уровня Th1- и Th2-маркерных цитокинов (ИФН- γ и ИЛ-10) в ответ на введение тиреоидных гормонов в организм здорового животного [3, 9].

Роль тиреоидных гормонов в повышении чувствительности к действию катехоламинов в плане воздействия последних на иммунитет, выражающаяся преимущественно в противовоспалительном и иммуносупрессивном действии на клетки доиммунного воспаления, в том числе на макрофаги [8, 9], несколько противоречит данным исследований последних лет [9, 11], доказавшим, что ТТГ продуцируется не только тиреотрофами, но и клетками иммунной системы, он имеет свои рецепторы на поверхности лимфоцитов и отнесен к цитокинам, ТТГ осуществляет свое иммунотропное действие и через тиреоидные гормоны, повышая фагоцитарную активность денд-

ритных клеток и пролиферацию лимфоцитов [9, 11]. С другой стороны, существуют новые данные о наличии не только центральной (гипофизарной) регуляции синтеза тиреоидных гормонов, но и периферической – внегипофизарной, участие в которой принимают эндотоксины грамотрицательных бактерий [10, 12]. Тиреоидные гормоны по принципу обратной связи снижают уровень ТТГ и тем самым непосредственно участвуют в иммунорегуляторных процессах.

Остаются вопросы: почему оба АИЗЩЖ могут манифестировать тиреотоксикозом (как болезнь Грейвса – БГ, так и аутоиммунный тиреоидит – АИТ), но в дальнейшем развитие заболевания происходит по двум прямо противоположным путям – развивается гипертиреоз с выработкой тиреостимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ (БГ) или гипотиреоз, в патогенезе которого преобладают антитела к другим компонентам щитовидной железы – тиреопероксидазе и тиреоглобулину (АИТ). Если говорить о первичной патологии метаболизма тиреоидных гормонов на фоне эндогенных или экзогенных факторов как пусковом механизме АИЗЩЖ, то контраргументом может являться тот факт, что деструктивные формы тиреотоксикоза (например, при подостром тиреоидите де Кервена) или тиреотоксикоз первого триместра беременности (за счет воздействия ХГЧ на щитовидную железу) крайне редко заканчиваются аутоиммунным тиреотоксикозом или гипотиреозом [6, 7]. Это нашло подтверждение в нашем эксперименте на животных – на фоне экзогенного тиреотоксикоза отмечалась тенденция к повышению антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), но статистически достоверных отличий от здоровых животных не зафиксировано. Однако изменение соотношения Th1/Th2-маркерных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) как в сыворотке крови, так и в супернатантах щитовидных желез животных [2] в результате достаточно короткого эксперимента с экзогенным тиреотоксикозом может свидетельствовать о ключевой роли иммунорегуляторных нарушений в патогенезе АИЗЩЖ с возможным акцентом на врожденной нарушенной толерантности иммунных клеток к колебаниям в гормональном статусе под воздействием факторов внешней среды и на фоне дистресса.

Однако все выявленные в последние годы изменения в иммунной системе, тиреоидном и цитокиновом статусе при АИЗЩЖ [2, 3, 4, 5, 9, 11], генетические маркеры при БГ и тиреоидите Хашимото не могут достоверно объяснить этиологические факторы и патогенетические механизмы аутоиммунного поражения щитовидной железы и его направление – развитие аутоиммунного тиреотоксикоза или гипотиреоза с выработкой специфической группы тиреоидных

аутоантител. В связи с этим дальнейшие исследования в этом направлении вполне оправданны, что позволит прояснить сложные механизмы патогенеза АИЗЩЖ.

Целью исследования явилось изучение закономерностей изменений цитокинового профиля и аутоантител сыворотки крови, соотношения Th1/Th2-маркерных цитокинов системно и на тканевом уровне, морфологических параметров в эндокринных органах: гипофизе, щитовидной железе и надпочечниках — под влиянием эндокринных и иммунных нарушений в организме млекопитающих при экзогенном тиреотоксикозе и гипотиреозе.

Методика исследования

Эксперимент был разрешен этическим комитетом ТГМУ (протокол № 3/13, 2013 г.) и выполнен на взрослых (6-месячных) белых крысах породы Wistar с исходной массой тела 245 ± 15 г. Животные были разделены на три группы: у первой группы (в количестве 10 голов) вызывался экспериментальный тиреотоксикоз путем введения натошак за час до утреннего кормления с помощью внутрижелудочного зонда гормона щитовидной железы левотироксина в дозе 50 мкг/кг массы тела, растворенного в 1 мл физиологического раствора, длительность эксперимента — 30 сут. Вторая группа (10 голов) получала аналогичным путем растворенный мерказолил (тиамазол) в дозе 1 мг/кг массы тела. Третья группа (10 голов) была контрольной. У групп животных помимо лабораторных биохимических показателей были оценены ректальная температура и масса тела.

Эксперимент проводился с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Применяемые методы обезболивания животных при взятии крови и декапитации проводились в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755 и приложение к приказу Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 № 742), а также “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН (протокол № 1 от 3 сентября 2005 г.), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

У всех животных исходно и в конце эксперимента оценивались показатели сывороточного уровня

цитокинов: ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-10 (видоспецифичные крысиные диагностические наборы “R&D Diagnostics Inc.”, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа и определялись показатели сывороточного уровня свободных T₃, T₄ (fT₃; fT₄). Определение содержания антител к рТТГ проводилось с использованием тиреоидных стимулирующих моноклональных антител (электрохемилюминесцентный иммунотест “ECLIA” фирмы “Roche diagnostics”, Швейцария). Цитокины (ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-10), антитела и гормоны определялись в сыворотке крови путем взятия ее из хвостовой вены, а также в сыворотке и супернатанте щитовидных желез после декапитации наркотизированных крыс при окончании эксперимента. Гистологические препараты щитовидной железы, гипофиза и надпочечников крыс окрашивали гематоксилином/эозином, толуидином синим и азотно-кислым серебром (AgNO₃). Анализ полученных результатов проводился при помощи программы SPSS v.16, выборки проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро–Уилке, применяли U-критерий. Критический уровень значимости был 0,05.

Результаты исследований

Результаты исследований представлены в табл. 1, 2. Уровень fT₃ в контрольной группе составил $5,25 \pm 1,65$ пмоль/л против $7,25 \pm 1,05$ пмоль/л в первой группе с тиреотоксикозом ($p < 0,05$), и аналогичные показатели fT₄ ($15,73 \pm 2,29$ пмоль/л против $52,43 \pm 12,17$ пмоль/л) также имели достоверные отличия ($p < 0,05$). Уровень сывороточных аутоантител к рТТГ составил: Me в группе с тиреотоксикозом 3,80 (3,11–5,02) ME/л, при этом Me в группе контроля 3,26 (2,26–5,34) ME/л, но при проверке по критерию Манна–Уитни $p \geq 0,05$.

Было выявлено достоверное повышение уровня сывороточного ИЛ-1 β (Me = 15,42 (0,80–38,20) пг/мл) в группе с тиреотоксикозом по сравнению с группой контроля, где Me составила 1,90 (0,01–8,98) пг/мл ($p < 0,05$). Высокие показатели сывороточного ИФН- γ были зафиксированы только в первой экспериментальной группе — 19,58 (10,06–68,32) пг/мл против 5,96 (4,41–10,06) пг/мл в группе контроля ($p < 0,01$). При тиреотоксикозе отмечено достоверное повышение сывороточного ИЛ-10 над показателями в контрольной группе: 16,59 (11,80–28,08) пг/мл против 5,62 (2,68–18,20) пг/мл в третьей группе, что подтвердилось проверкой по критерию Манна–Уитни (22,5; $p < 0,01$). Уровень сывороточного ФНО- α достоверно превышал показатели здоровых крыс только в группе с гипотиреозом (табл. 1, 2), где Me составила 13,72 (11,1–36,93) пг/мл против

Таблица 1. Показатели цитокинов в сыворотке крови и супернатанте щитовидных желез крыс Wistar при тиреотоксикозе

Показатели		Медиана значений цитокинов в группах (Ме)	
		Контрольная группа, n = 10	Группы с тиреотоксикозом, n = 16
Сыворотка, пг/мл	ИЛ-10	5,62 (2,68–18,20)	16,59 (11,80–28,08)**
	ИЛ-1β	1,90 (0,01–8,98)	15,42 (0,80–38,20)*
	ФНО-α	0,28 (0,26–1,52)	0,32 (0,28–16,6)
	ИФН-γ	5,96 (4,41–10,06)	19,58 (10,06–68,32)**
Супернатант, пг/100 мкг белка	ИЛ-10	25,07 (1,94–40,52)	8,19 (5,39–20,48)
	ИЛ-1β	17,31 (16,69–64,24)	19,26 (12,83–42,82)
	ФНО-α	44,94 (6,10–158,99)	42,58 (11,98–126,45)
	ИФН-γ	16,55 (14,87–163,28)	92,91 (29,84–133,13)

Примечание: * – статистическая значимость различий между показателями ($p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни). ** – $p < 0,01$ по U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Показатели цитокинов в сыворотке крови крыс Wistar при гипотиреозе и тиреотоксикозе

Показатели		Медиана значений цитокинов в группах (Ме)	
		Группа с гипотиреозом, n = 16	Группа с тиреотоксикозом, n = 16
Сыворотка, пг/мл	ИЛ-10	8,40 (2,70–27,20)	16,59 (11,80–28,08)**
	ИЛ-1β	4,76 (4,10–4,09)	15,42 (0,80–38,20)*
	ФНО-α	13,72 (11,1–36,93)**	0,32 (0,28–16,6)
	ИФН-γ	16,30 (13,91–23,88)	19,58 (10,06–68,32)*

Примечание: * – статистическая значимость различий между показателями ($p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни). ** – $p < 0,01$ по U-критерию Манна–Уитни.

0,32 (0,28–16,6) пг/мл в группе с тиреотоксикозом ($p < 0,01$) и 0,28 (0,26–1,52) пг/мл в контрольной группе ($p < 0,01$). Выявленное достоверное повышение провоспалительного ФНО-α при экспериментальном гипотиреозе согласуется с результатами исследований других авторов [5].

При более высоком, чем в сыворотке крови, уровне ИЛ-1β в супернатанте щитовидных желез здоровых крыс ($37,65 \pm 7,30$ пг/100 мкг белка против $6,75 \pm 1,59$ пг/мл в группе контроля; $p < 0,05$) в группе с тиреотоксикозом как в супернатанте, так и в сыворотке крови определялись соизмеримые значения ($p > 0,05$), что может указывать на активацию Th1-лимфоцитов в щитовидной железе. Эти данные согласуются с полученными морфологическими изменениями при окраске азотнокислым серебром (рис. 1–3).

При анализе содержания ИФН-γ в супернатанте достоверных отличий между первой и контрольной группами выявлено не было: 92,91 (29,84–133,13) пг/100 мкг белка против 16,55 (14,87–163,28) пг/100 мкг ($p > 0,05$). Однако при сравнении медиан ИФН-γ здоровых животных в сыворотке и супернатанте выявлено достоверное превышение показателей супернатанта ($p < 0,01$), тогда как при тиреотоксикозе показатели системного и местного уровней ИФН-γ становились сравнимы ($p > 0,05$).

Содержание ИЛ-10 при тиреотоксикозе в супернатанте и в сыворотке крови практически не отличалось: $13,23 \pm 2,31$ пг/мл и $19,43 \pm 2,83$ пг/100 мкг белка ($p > 0,05$). Достоверными были отличия в содержании цитокина в группе контроля между супернатантом и сывороткой крови животных ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют в пользу высказанной гипотезы о вторичных изменениях в активности лимфоцитов в зависимости от содержания тиреоидных гормонов [2].

При оценке соотношения оппозитных цитокинов (ИФН-γ/ИЛ-10) на системном и локальном уровнях установлено, что соотношение сывороточных цитокинов в группе контроля и при тиреотоксикозе приближено к 1, с незначительным преобладанием Th2-маркерных цитокинов *in situ* у здоровых животных и десятикратным изменением данного соотношения на органном уровне в сторону Th1-маркерных цитокинов при тиреотоксикозе. Данные не противоречат морфологическим изменениям – мастоцитарная очаговая инфильтрация стромы фолликулов щитовидной железы при окраске азотнокислым серебром.

В подавляющем большинстве ядер клеток фолликулярного эпителия щитовидных желез не обнаружено увеличения NOR-областей, что указывает на отсутствие повышения пролиферативных свойств

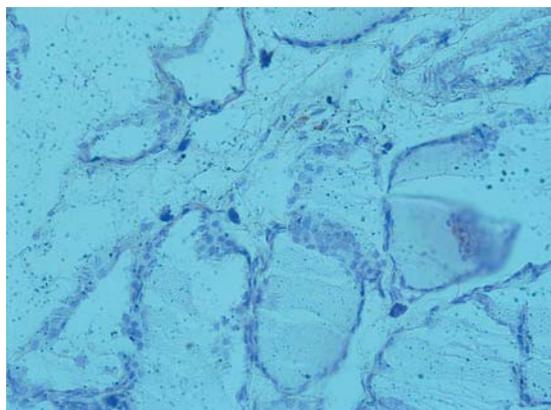


Рис. 1. Щитовидная железа крысы с экспериментальным тиреотоксикозом. В паренхиме железы расположенные интерфолликулярно множественные дифференцированные мастоциты (тучные клетки). Окраска – серебрение (нитрат серебра для выявления NOR-region). $\times 400$.

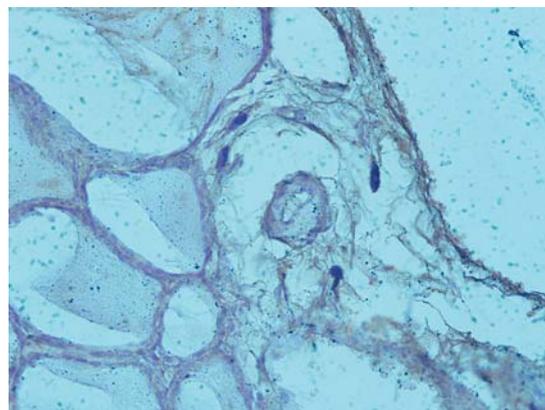


Рис. 2. Щитовидная железа здоровой крысы (группа контроля). В периваскулярной зоне единичные дифференцированные мастоциты, без дегрануляции цитоплазмы (неактивированные тучные клетки). Окраска – серебрение (нитрат серебра для выявления NOR-region). $\times 400$.

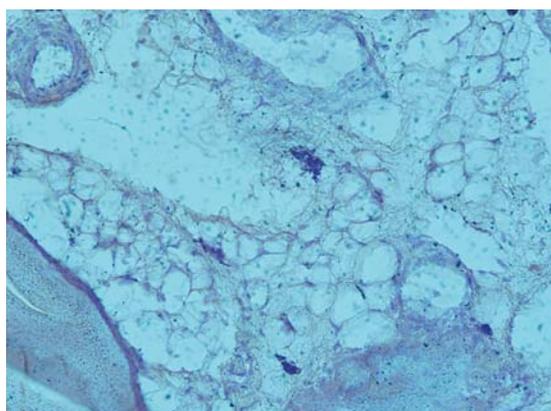


Рис. 3. Щитовидная железа крысы с экспериментальным тиреотоксикозом. В окружающей фолликулы жировой ткани и периваскулярно группы дифференцированных мастоцитов (лаброцитов) в состоянии дегрануляции цитоплазмы. Окраска – серебрение (нитрат серебра для выявления NOR-region). $\times 400$.

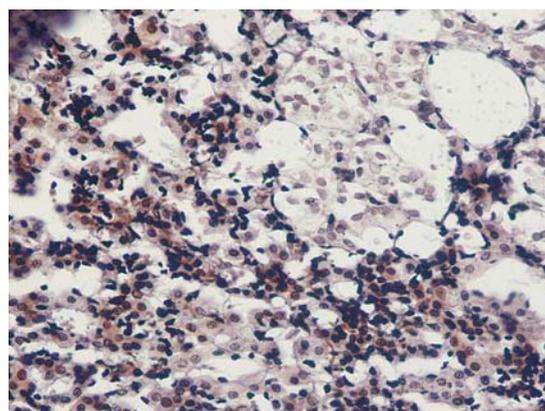


Рис. 4. Надпочечник крысы с экспериментальным гипотиреозом. Пучковая зона надпочечника, группы клеток с пролиферативной активностью. Окраска – серебрение (нитрат серебра для выявления NOR-region). $\times 400$.

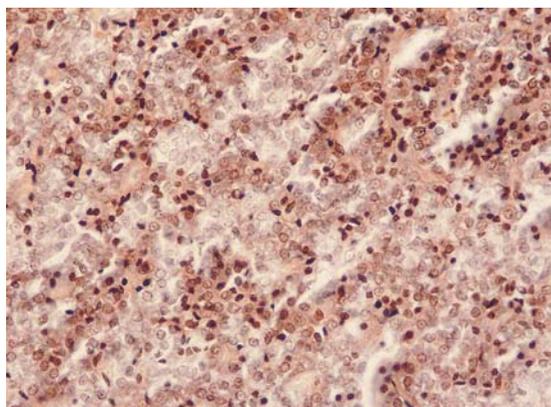


Рис. 5. Гипофиз крысы с экспериментальным тиреотоксикозом. Аденогипофиз, в целом сохраняется пропорциональное соотношение хромофобных, хромофильных и ацидофильных клеток при умеренном повышении пролиферативной активности клеток. Окраска – серебрение (нитрат серебра для выявления NOR-region). $\times 400$.

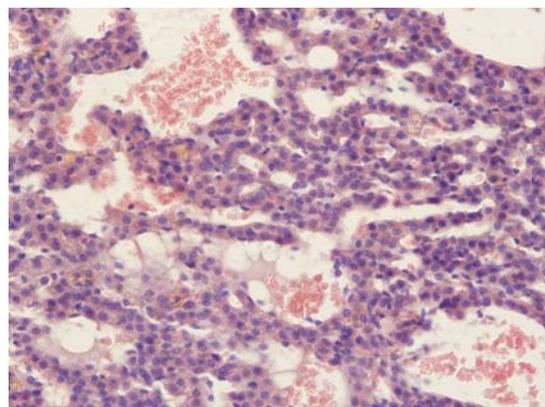


Рис. 6. Надпочечник крысы с экспериментальным гипотиреозом. Пучковая зона надпочечника, эктазия синусов, гиперемия, сосочковый (папиллярный) тип пролиферации эндокриноцитов. Окраска – гематоксилин и эозин. $\times 400$.

А-клеток, но при исследовании ткани регионарных лимфатических узлов были выявлены очаги лимфоцитарной пролиферации. При тиреотоксикозе у крыс в ткани лимфатических узлов четких признаков фолликулярной гиперплазии с реактивными центрами выявлено не было, что указывает на отсутствие стимуляции В-клеточной популяции лимфоцитов [6, 8], но обнаруженная при этом в препаратах щитовидных желез мастоцитарная очаговая инфильтрация стромы фолликулов может свидетельствовать об активизации Т-клеточной популяции лимфоцитов. В надпочечниках в клубочковой и пучковой зонах при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе обнаружено появление высокого процента клеток с амитотической активностью в пролиферативной фазе клеточного цикла (рис. 4, 6), в аденогипофизе животных также наблюдались признаки повышения пролиферативной активности клеток (рис. 5).

Выводы

1. Снижение соотношения ИЛ-10/ИФН- γ при экспериментальном гипотиреозе и повышение при экспериментальном тиреотоксикозе могут свидетельствовать о предикторной роли баланса Th1/Th2-маркерных цитокинов в патогенетических механизмах АИЗЩЖ.

2. Тиреоидные гормоны непосредственно участвуют в иммунорегуляторных процессах, влияя на уровень и баланс Th1/Th2-маркерных цитокинов, вызывая в том числе десятикратное увеличение соотношения оппозитных цитокинов в сторону Th1-маркерных цитокинов в щитовидной железе.

3. Учитывая, что введение тиреоидных гормонов повлекло за собой очаговую мастоцитарную инфильтрацию щитовидной железы на фоне достоверного увеличения провоспалительных цитокинов, можно утверждать, что тиреоидные гормоны могут участвовать в инициации как системного, так и местного аутоиммунного воспалительного ответа.

4. Зафиксированная очаговая инфильтрация стромы щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе мастоцитами (тучными клетками)

может свидетельствовать об их роли в иммунопатогенезе тиреотоксикоза.

Список литературы

1. *Кетлинский СА, Симбирцев АС.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
2. *Здор ВВ, Маркелова ЕВ, Олексенко ОМ.* Нарушение цитокиновой регуляции и морфологические изменения щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс Вистар. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2012;8(2):39-42.
3. *Маркелова ЕВ, Лазанович (Здор) ВВ.* Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса–Базедова и их динамика на фоне терапии тионамидами. Медицинская иммунология. 2008;10(2–3):245-250.
4. *Саприна ТВ, Прохоренко ТС, Рязанцева НВ, Ворожцова ИН.* Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010;6(4):22-27.
5. *Саприна ТВ, Прохоренко ТС, Мартынова СЮ и др.* Дисбаланс системы “лиганд–рецептор” фактора некроза опухолей α и экспрессия TNF-RI в ткани щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2013;9(3):56-65.
6. *Чепель Э, Хейни М, Мисбах С, Сновден Н.* Основы клинической иммунологии. Пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с.
7. *Ярилин АА.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
8. *Хаштов РМ, Игнатьева ГА, Сидорович ИГ.* Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2010;428-435.
9. *Яглова НВ.* Морфологическое и биохимическое исследование секреторной деятельности щитовидной железы при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011.
10. *Kruger T.* Immunomodulation of peripheral lymphocytes by hormones of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. Adv. Neuroimmunol. 1996;6:387-395.
11. *Klein J.* The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. Exp. Biol. Med. 2006;231:229-236.
12. *McIntosh RS, Tandon N, Pickerrill AP et al.* IL-2 receptor-positive intrathyroidal lymphocytes in Graves' disease. Analysis of V β transcript microheterogeneity. J Immunol. 1993;151:3884-3893.
13. *Vella V, Pandini G, Sciacca L et al.* A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):245-254.