

УДК: 61:612.017:615.371

Особенности антителогенеза при экспериментальном гипотиреозе Т.Н.Бондарь

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И.Мечникова АМН Украины» (Харьков, Украина)
imiamn@mail.ru

В эксперименте на 3-месячных самцах крыс линии Wistar изучены особенности иммунного ответа на вакцинацию АДС-анатоксином при гипотиреодном состоянии организма, вызванном длительным, на протяжении всего опыта, введением 1-метил-2-меркаптоимидазола. У гипотиреодных животных активность синтеза дифтерийных и столбнячных антитоксинов в продуктивную фазу антителогенеза (на 21 и 28 сутки после вакцинации) была значительно снижена по сравнению с эутиреоидными крысами. Выявлена положительная корреляционная связь сывороточных концентраций противодифтерийных и противостолбнячных антител в продуктивную фазу антителогенеза с сывороточным содержанием T_3 , T_4 до вакцинации, а также отрицательная связь – с сывороточным содержанием кортикостерона до вакцинации.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, 1-метил-2-меркаптоимидазол, антителогенез, АДС-вакцина, крысы.

Особливості антитілогенезу при експериментальному гіпотиреозі Т.М.Бондар

В експерименті на 3-місячних самцях щурів лінії Wistar вивчені особливості імунної відповіді на вакцинацію АДП-анатоксином при гіпотиреоїдному стані організму, викликаному тривалим, на протязі всього досліджу, введенням 1-метил-2-меркаптоімідазолу. У гіпотиреоїдних тварин активність синтезу дифтерійних та правцевих антитоксинів у продуктивну фазу антитілогенезу (на 21 і 28 добу після вакцинації) була суттєво знижена порівняно з еутиреоїдними щурами. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок сироваткових концентрацій протидифтерійних та протиправцевих антитіл у продуктивну фазу антитілогенезу з сироватковим вмістом T_3 й T_4 до вакцинації, а також негативний зв'язок – із сироватковим вмістом кортикостерону до вакцинації.

Ключові слова: експериментальний гіпотиреоз, 1-метил-2-меркаптоімідазол, антитілогенез, АДП-вакцина, щури.

Features of antibody genesis at experimental hypothyroidism T.N.Bondar

In the experiment on 3-months male Wistar rats the features of antibody response under immunization by ADT-anatoxin at the background of an organism's hypothyroid state, induced by prolonged 1-metil-2-merkaptomidazol treatment were studied. Activity of diphtheria and tetanus antitoxins synthesis in hypothyroid rats in the productive phase of antibody genesis (at 21 and 28 days after vaccination) was essentially decreased in comparison with euthyroid rats. Close positive correlation of both diphtheria and tetanus antibodies serum levels in a productive phase of antibody genesis with T_3 , T_4 blood whey concentrations before vaccination and negative correlation – with corticosteron whey concentration before vaccination were revealed.

Key words: experimental hypothyroidism, 1-metil-2-merkaptomidazol, antibody genesis, ADT-vaccine, rats.

Введение

Нервная, эндокринная и иммунная системы функционально и анатомически взаимосвязаны (Wrona, 2006; Besedovsky, del Rey, 2007). Особое место в этой системе занимает ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (Wang, Klein, 2001). Представления о взаимодействии между гипофизарно-тиреоидными гормонами и иммунной системой основаны на данных о существовании рецепторов для тиреотропного и тиреоидных гормонов на лимфоцитах, а также на данных о частых иммунных нарушениях, наблюдаемых при физиологических и патологических колебаниях уровней тиреоидных гормонов (Chandel et al., 2000). Описано участие тиреоидных гормонов в первичном и вторичном лимфопозее (Dorshkind, Horseman, 2000). Показано, что гипотиреоз у человека или экспериментально вызванный гипотиреоз (воздействие пропилиурацила и тиреоидэктомия у грызунов) уменьшает тимусную активность – эффект, который полностью исчезает при лечении тиреоидными гормонами (Fabris et al., 1995). Кроме того, установлено, что экспериментальный

гипотиреоз приводит к инволюции селезенки и лимфатических узлов, а также к подавлению гуморальных и клеточных иммунных реакций (Klecha et al., 2006; Ohashi, Itoh, 1994). Восстановление тиреоидной функции после блокады, вызванной тиомочевинной, восстанавливало и гуморальную реакцию на эритроциты барана в эксперименте (Schoenfeld et al., 1995). Выявлены разнонаправленные, дозозависимые эффекты экзогенного тироксина на формирование гуморального иммунного ответа и фагоцитарную активность (Красных и др., 2003; Волянський та ін., 2008). У человека описана супрессия клеточного иммунитета при тяжелом гипотиреозе, с улучшением функций лимфоцитов во время постепенного возвращения к эутиреоидному состоянию (Vinayagamoorthi et al., 2005).

Важная роль в реализации иммунонейроэндокринного взаимодействия принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГНС), гормоны которой, включая глюкокортикоиды (ГК), участвуют как в реакции организма на стресс, так и в регуляции многих иммунных процессов (McEwen et al., 1997; Franchimont, 2004; Оськина и др., 2008). Установлено, что физиологическая роль ГК в иммуногенезе заключается в предотвращении чрезмерной активности иммунных реакций при сохранении их специфичности (Besedovsky, del Rey, 2007). В целом, влияние ГК на иммунологические процессы является более сложным, чем генерализованное подавление активности иммунной системы и зависит от типа иммунной активности и субпопуляции иммунных клеток, участвующих в иммунной реакции (Franchimont, 2004). Однако ясно, что эндогенные ГК являются ключевым регулятором функции иммунной системы.

Учитывая данные о регуляторной роли тиреоидных гормонов в иммуногенезе, можно полагать, что именно нарушение функционального состояния щитовидной железы является одной из причин сниженного гуморального иммунного ответа при антигенной стимуляции и, в частности, недостаточной эффективности вакцинации населения. Рост частоты дисфункции щитовидной железы (Hollowell et al., 2002; Іпатов, 2003) свидетельствует о необходимости разработки прогностических критериев эффективности вакцинации с учетом тиреоидного статуса организма.

Цель исследования – изучить особенности антителогенеза при гипотиреоидном состоянии организма, вызванном введением 1-метил-2-меркаптоимидазола (ММИ) в эксперименте, для усовершенствования критериев прогнозирования эффективности вакцинации.

Объекты и методы исследования

Эксперимент проводили на 3-месячных самцах крыс линии Wistar в соответствии с рекомендациями Европейской конвенции по вопросам этики по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей (Международные рекомендации ..., 1993).

Для моделирования гипотиреоидного состояния организма был выбран ММИ как антигипотиреоидный препарат, обычно используемый при лечении гипертиреоза, а также как фактор, повреждающий иммунную функцию в меньшей степени, чем какой-либо из вариантов тиреоидэктомии.

Крысам I группы (контрольная группа, 7 особей) вводили физиологический раствор внутривентриально один раз в сутки в объеме 0,25 мл на 100 г массы тела. У крыс II и III групп (по 15 особей в каждой) вызывали гипотиреоидное состояние длительным (на протяжении всего эксперимента) введением внутривентриально 1 раз в сутки ММИ в дозе 1,0 мг на 100 г массы тела. Животные II группы были группой контроля гипотиреоидного состояния организма на протяжении эксперимента (группа сравнения). Крыс III группы на 10 сутки после первичного введения ММИ и крыс IV группы, которые находились в эутиреоидном состоянии (15 особей), иммунизировали АДС-анатоксином. Вакцину вводили подкожно однократно в минимально эффективной дозе – 15 ЛФ дифтерийного и 5 ОЗ столбнячного анатоксинов в 0,25 мл препарата (Волянський та ін., 2006). Животных выводили из опыта путем декапитации под легким эфирным наркозом на 13 сутки после введения физиологического раствора (I группа) и на 3, 7, 14, 21 и 28 сутки после иммунизации (II–IV группы). Полученную сыворотку крови замораживали и хранили при -20°C до проведения измерений не больше 3 месяцев.

Антитела (АТ) к дифтерийному и столбнячному анатоксинам АДС-вакцины определяли в сыворотке крови по реакции пассивной гемагглютинации с использованием стандартного коммерческого «Диагностикума эритроцитарного дифтерийного антигенного жидкого» (с активностью 1:3200) и «Диагностикума эритроцитарного столбнячного антигенного жидкого» (с активностью 1:1280, 1:2800) производства АООТ «Биомед» им. И.И.Мечникова (Украина). Концентрацию тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃) определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов реактивов «Total T4 RIA», «Total T3 RIA» производства Immunotech (Чехия). Концентрацию кортикостерона определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов

реактивов "Corticosterone Immunoassay" производства RDS (Великобритания). Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПК с использованием пакета прикладных программ "Statistika V. 6".

Результаты и обсуждение

Под влиянием ММИ происходило снижение тиреоидного статуса организма, о чем свидетельствует снижение сывороточной концентрации T_4 на 69,3% ($P \leq 0,001$), T_3 – на 36% ($P \leq 0,01$), а также повышение глюкокортикоидного статуса организма (табл. 1). Сывороточная концентрация кортикостерона под влиянием ММИ возрастала на протяжении эксперимента на 27,8% ($P \leq 0,05$).

Таблица 1.
Гормональный статус эутиреоидных и гипотиреоидных крыс до вакцинации ($M \pm m$)

Группа крыс	Тироксин, нмоль/л	Трийодотиронин, нмоль/л	Кортикостерон, нг/мл
Эутиреоидные крысы	66,95 ± 1,55	1,61 ± 0,08	58,70 ± 1,29
Гипотиреоидные крысы	20,53 ± 1,38***	1,03 ± 0,25*	75,04 ± 1,80**

Примечания: * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,01$; *** – $P \leq 0,001$; где P – уровень значимости t -критерия Стьюдента для разницы средних уровней между контрольной и опытной группами крыс.

Отмечены существенные особенности гуморального иммунного ответа на вакцинацию АДС-анатоксином при гипотиреоидном состоянии организма (табл. 2). У животных II и III групп, которым вводили ММИ, активность синтеза дифтерийных и столбнячных антитоксинов была значительно снижена по сравнению с уровнем у эутиреоидных крыс. Противодифтерийные антитела появились в сыворотке крови гипотиреоидных крыс на 14 сутки после иммунизации АДС-анатоксином, их содержание повышалось на 21 сутки почти в 10 раз ($P \leq 0,01$) и оставалось на достигнутом уровне до 28 суток. При этом сывороточный уровень дифтерийных антитоксинов у гипотиреоидных животных на 21 сутки после вакцинации был в 8 раз ($P \leq 0,01$) ниже уровня у эутиреоидных крыс, а на 28 сутки сывороточная концентрация противодифтерийных антител была практически одинаковой у вакцинированных животных обеих групп.

Противостолбнячные антитела у гипотиреоидных крыс выявлялись в кровотоке на 21 сутки после иммунизации, и их уровень был в четыре раза ($P \leq 0,01$) ниже, чем у эутиреоидных крыс. На 28 сутки сывороточная концентрация противостолбнячных антител снижалась на 45,3% относительно уровня на 21 сутки и составляла только 6,2% ($P \leq 0,01$) от уровня у эутиреоидных животных.

Таблица 2.
Концентрация специфических антител сыворотки крови крыс при иммунизации АДС-анатоксином на фоне введения ММИ ($M \pm m$, МЕ/мл)

Сутки после иммунизации	Противодифтерийные АТ		Противостолбнячные АТ	
	Эутиреоидные крысы	Гипотиреоидные крысы	Эутиреоидные крысы	Гипотиреоидные крысы
3	0	0	0	0
7	0	0	0	0
14	0,007 ± 0,001	0,013 ± 0,009	0,150 ± 0,001	0
21	1,000 ± 0,010	0,125 ± 0,001**	1,000 ± 0,010	0,225 ± 0,052*
28	0,125 ± 0,001	0,123 ± 0,002	2,000 ± 0,012	0,123 ± 0,032**

Примечания: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; где P – уровень значимости t -критерия Стьюдента для разницы средних уровней между группами эутиреоидных и гипотиреоидных крыс.

При статистическом анализе полученных результатов выявлены связи между уровнем специфического антигенеза и гормональным звеном регуляции иммунного ответа на АДС-анатоксин у эутиреоидных ($n=22$) и гипотиреоидных крыс ($n=15$). Результаты изучения взаимосвязей представлены графически в виде диаграмм рассеяния (рис. 1–3) и математически описаны моделями корреляции (коэффициент парной корреляции r) и регрессии (эмпирические функции регрессии).

Выявлена тесная положительная связь между уровнем противодифтерийных антител на 21 сутки после вакцинации и сывороточной концентрацией T_3 и T_4 до вакцинации (T_3^0 и T_4^0).

соответственно), а также отрицательная связь между уровнем противодифтерийных антител и сывороточной концентрацией кортикостерона (K^0) до вакцинации. Эти связи описаны эмпирическими функциями регрессии (ЭФР):

$$\lg(\text{АТПД}^{21}) = -2,457 + 1,4905T_3^0, \quad r=0,92 \quad (P<0,01); \quad (1)$$

$$\lg(\text{АТПД}^{21}) = -1,310 + 0,0199T_4^0, \quad r=0,99 \quad (P<0,01); \quad (2)$$

$$\lg(\text{АТПД}^{21}) = 2,416 - 0,0432K^0, \quad r=-0,90 \quad (P<0,01); \quad (3)$$

где $\lg(\text{АТПД}^{21})$ – логарифм уровня противодифтерийных антител на 21 сутки после вакцинации, МЕ/мл; T_3 – сывороточная концентрация трийодотиронина, нмоль/л; T_4 – концентрация тироксина, нмоль/л; K – концентрация кортикостерона, нг/мл.

Графически приведенные ЭФР 1–3 представлены на рис. 1–3.

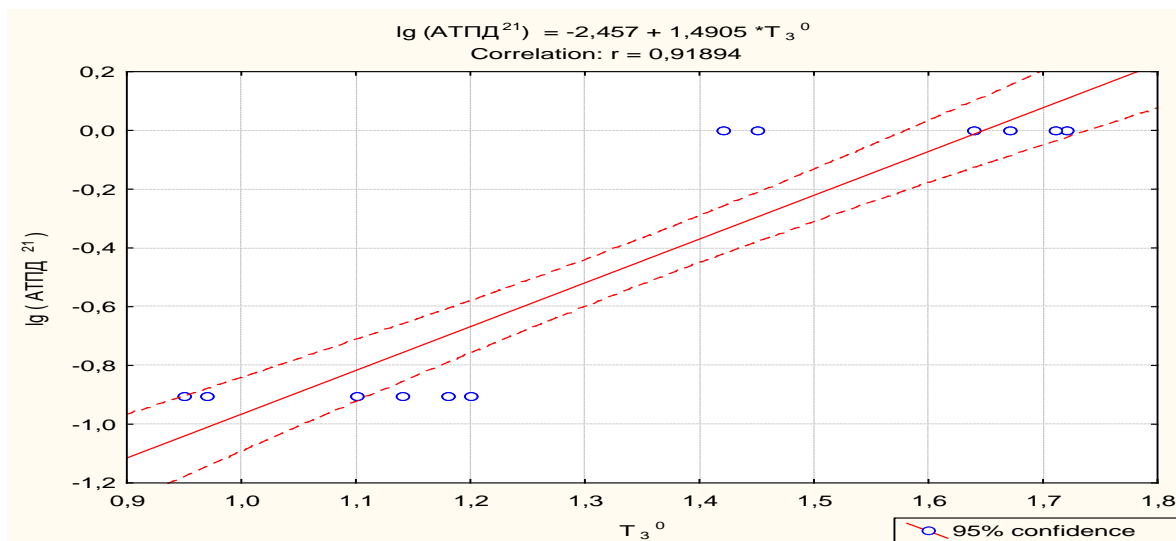


Рис. 1. Диаграмма рассеяния (точки) для величин $\lg(\text{АТПД}^{21})$ и T_3^0 : сплошная линия – эмпирическая функция регрессии $\lg(\text{АТПД}^{21})$ по T_3^0 ; пунктир – 95-процентный доверительный интервал для «истинной» функции регрессии (ЭФР 1)

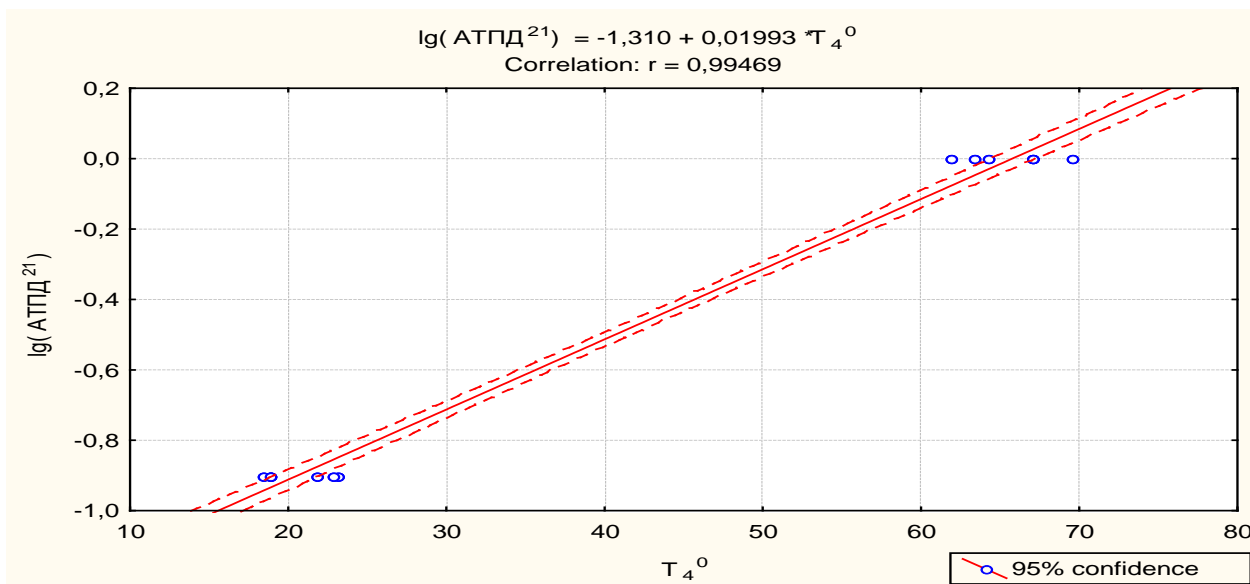


Рис. 2. Диаграмма рассеяния (точки) для величин $\lg(\text{АТПД}^{21})$ и T_4^0 : сплошная линия – эмпирическая функция регрессии $\lg(\text{АТПД}^{21})$ по T_4^0 ; пунктир – 95-процентный доверительный интервал для «истинной» функции регрессии (ЭФР 2)

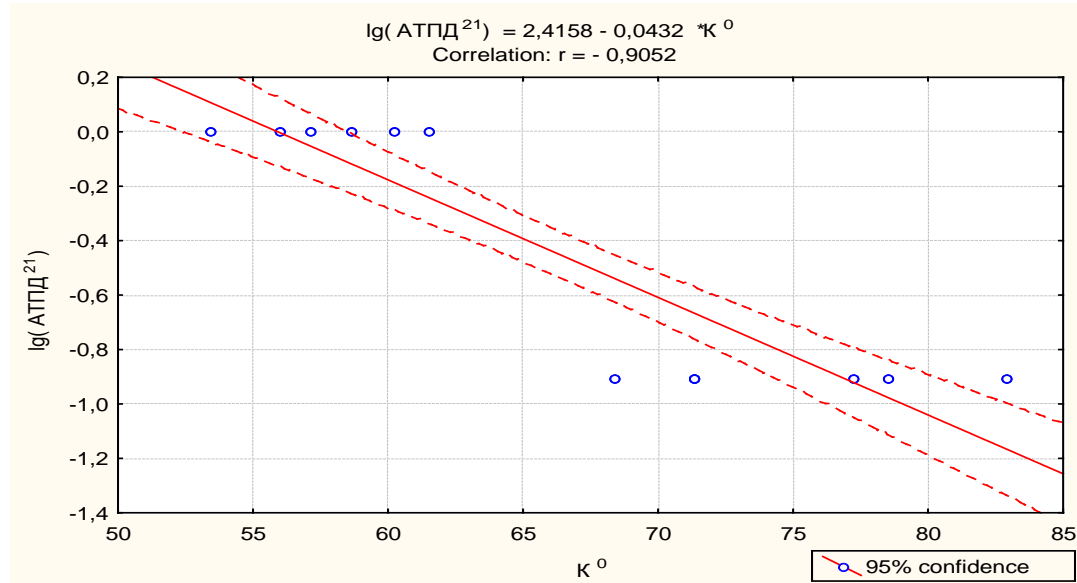


Рис. 3. Диаграмма рассеяния (точки) для величин $\lg(\text{АТПД}^{21})$ и K^0 : сплошная линия – эмпирическая функция регрессии $\lg(\text{АТПД}^{21})$ по K^0 ; пунктир – 95-процентный доверительный интервал для «истинной» функции регрессии (ЭФР 3)

Как показано в ЭФР (ЭФР 1–2), сывороточная концентрация противодифтерийных АТ на 84,6% и на 98,0% положительно связана с сывороточной концентрацией T_3 и T_4 до вакцинации, соответственно. В то же время, активность противодифтерийного антителогенеза отрицательно связана с сывороточной концентрацией кортикостерона до вакцинации ($r=-0,90$), что согласуется с известным фактом отрицательного влияния стрессорного состояния организма на развитие иммунной реакции.

Установлено, что активность противостолбнячного антителогенеза на 21 сутки после вакцинации [$\lg(\text{АТПС}^{21})$] также положительно связана с сывороточной концентрацией T_3 , T_4 и отрицательно – с сывороточной концентрацией кортикостерона до вакцинации. Эти связи описаны ЭФР:

$$\lg(\text{АТПС}^{21}) = -1,881 + 1,1461T_3^0, r=0,89 (P<0,01); \quad (4)$$

$$\lg(\text{АТПС}^{21}) = -0,982 + 0,0149T_4^0, r=0,94 (P<0,01); \quad (5)$$

$$\lg(\text{АТПС}^{21}) = 1,736 - 0,0313K^0, r=-0,82 (P<0,05); \quad (6)$$

где $\lg(\text{АТПС}^{21})$ – логарифм уровня противостолбнячных антител на 21 сутки после вакцинации, МЕ/мл.

Как следует из ЭФР 4–6, сывороточная концентрация противостолбнячных АТ на 79,2% и на 88,4% положительно связана с сывороточным содержанием T_3 и T_4 , соответственно, и на 67,2% отрицательно связана с сывороточной концентрацией кортикостерона до вакцинации.

При анализе активности противодифтерийного антителогенеза на 28 сутки не выявлено достоверно значимых связей ни с одним из перечисленных показателей до вакцинации, что можно объяснить снижением уровня антителогенеза в этот период.

В то же время, для противостолбнячного антителогенеза на 28 сутки после вакцинации сохраняется положительная связь [$\lg(\text{АТПС}^{28})$] с сывороточной концентрацией T_3 и T_4 , а также отрицательная связь – с сывороточной концентрацией кортикостерона до вакцинации:

$$\lg(\text{АТПС}^{28}) = -2,992 + 1,9975T_3^0, r=0,92 (P<0,01); \quad (7)$$

$$\lg(\text{АТПС}^{28}) = -1,454 + 0,0267T_4^0, r=0,99 (P<0,01); \quad (8)$$

$$\lg(\text{АТПС}^{28}) = 3,533 - 0,0178K^0, r=-0,90 (P<0,01); \quad (9)$$

где $\lg(\text{АТПС}^{28})$ – логарифм уровня противостолбнячных антител на 28 сутки после вакцинации, МЕ/мл.

Как видно из ЭФР 7–9, сывороточная концентрация противостолбнячных АТ на 84,6% и 98,0%, соответственно, положительно связана с сывороточной концентрацией T_3 и T_4 до вакцинации и на 81% отрицательно связана с сывороточной концентрацией кортикостерона до вакцинации.

Несмотря на значительный прогресс в разработке концепции нейроэндокринной регуляции иммунной функции, эффекты гормонов щитовидной железы на гуморальный иммунный ответ остаются не ясными. Опубликованы работы, показывающие, что гуморальный иммунный ответ

увеличивается при воздействии экзогенных гормонов щитовидной железы (Klecha et al., 2000; Vinayagamoorthi et al., 2005; El-Shaikh et al., 2006), а тиреоидэктомия и экспериментальный гипотиреоз подавляют иммунный ответ (Chandel, Chatterjee, 1989). Имеются также противоположные сообщения, свидетельствующие либо о подавлении ответа антител при воздействии тиреоидных гормонов (Bittencourt et al., 2007; Bourgeon, Raclot, 2007), либо о повышении гуморального иммунного ответа при воздействии антигипотиреоидных препаратов (Duarte et al., 2003). В некоторых исследованиях вообще не удалось выявить какой-либо эффект тиреоидных гормонов на ответ антител (Williamson et al., 1990). Фактически никакого изменения гуморального или клеточного иммунитета не было обнаружено у карликовых мышей с генетическими дефектами в генах, кодирующих несколько анаболических гормонов (включая гормоны щитовидной железы) или у тиреоид-дефицитных мышей (Foster et al., 2000). Хотя исследования на этих мышах продемонстрировали, что гормональный дефицит не является несомненным с жизнью, многие из эффектов на периферические ткани были более умеренными у этих животных, чем наблюдаемые при врожденном гипотиреозе (Yen, 2001).

В представленном исследовании на модели экспериментального гипотиреоза, индуцированного введением ММИ, установлены тесные положительные связи между изменениями уровней противодифтерийных антител в продуктивную фазу антителогенеза и сывороточной концентрацией T_3 и T_4 до вакцинации. Из полученных ЭФР видно, что наиболее значимым из исследованных факторов является уровень T_3 , изменения которого до вакцинации в пределах определенного диапазона (от 0,8 до 1,7 нмоль/л) достоверно связаны с более чем десятикратным увеличением уровней противодифтерийных и противостолбнячных антител (ЭФР 1, 4, 7). В то же время, значительно больший размах концентраций T_4 был необходим для изменения Ig(АТПД) или Ig(АТПС) на единицу и, следовательно, десятикратного повышения уровня антител (ЭФР 2, 5, 8). Выявленные нами тесные связи между гормональными показателями до вакцинации и уровнем специфического антителогенеза свидетельствуют о возможности их использования при усовершенствовании критериев эффективности вакцинации. Зависимость уровня антителогенеза от динамики тиреоидных гормонов и кортикостерона при формировании иммунного ответа может быть предметом дальнейших исследований.

Таким образом, при гипотиреоидном состоянии, индуцированном введением ММИ, активность синтеза дифтерийных и столбнячных антитоксинов значительно снижена по сравнению с уровнем у эутиреоидных крыс, причем активность специфического антителогенеза положительно связана с сывороточным уровнем тиреоидных гормонов и отрицательно – с сывороточным уровнем глюкокортикоидных гормонов до вакцинации.

Список литературы

- Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Симиренко Л.Л. та ін. Вплив екзогенного тироксину на рівень специфічного антитілогенезу за умов імунізації АДП-анатоксином // Вісник наукових досліджень. – 2008. – №3. – С. 69–71.
- Волянський А.Ю., Симиренко Л.Л., Кучма І.Ю. та ін. Моделювання процесу специфічного антитілогенезу за умов імунізації щурів АДП-анатоксином // Інфекційні хвороби. – 2006. – №4. – С. 62–66.
- Іпатов А.В. Інвалідність внаслідок хвороб ендокринної системи: стан, тенденції та медико-соціальні проблеми // Ендокринологія. – 2003. – №2. – С. 150–157.
- Красных М.С., Бахметьев Б.А., Ширшев С.В. Влияние экзогенного тироксина на формирование гуморального иммунного ответа и фагоцитарную активность // Мед. иммунология. – 2003. – Т.5, №3–4. – С. 226–227.
- Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия. – 1993. – №1. – С. 29–30.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г. и др. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе животных на доместикационное поведение // Вестник ВОГиС. – 2008. – Т.12, №1–2. – С. 39–49.
- Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view // Brain. Behav. Immun. – 2007. – Vol.21. – P. 34–44.
- Bittencourt C.S., Azzolini A.E., Ferreira D.A., Assis-Pandochi A.I. Antibody responses in hyperthyroid rats // Int. Immunopharmacol. – 2007. – Vol.7 (7). – P. 989–993.
- Bourgeon S., Raclot T. Triiodothyronine suppresses humoral immunity but not T-cell-mediated immune response in incubating female eiders (Somateria mollissima) // Gen. Comp. Endocrinol. – 2007. – Vol.151 (2). – P. 188–194.
- Chandel A.S., Chatterjee S. Immunomodulatory role of thyroid hormones: effect on humoral immune response to Salmonella typhi antigen, Indian // J. Exp. Biol. – 1989. – Vol. 27. – P. 1013–1016.

- Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol.21. – P. 292–312.
- Duarte C.G., Azzolini A.E., Assis-Pondochi A.I. Effect of the period of treatment with a single dose of propylthiouracil on the antibody response in rats // *Int. Immunopharmacol.* – 2003. – Vol.3. – P. 1419–1427.
- El-Shaikh K.A., Gabry M.S., Othman G.A. Recovery of age-dependent immunological deterioration in old mice by thyroxine treatment // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*. – 2006. – Vol.90 (5–6). – P. 244–254.
- Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M. Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction // *Hormone Res.* – 1995. – Vol.43. – P. 29–38.
- Foster M.P., Jensen E.R., Montecino-Rodriguez E. et al. Humoral and cell-mediated immunity in mice with genetic deficiencies of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormone // *Clinical Immunology*. – 2000. – Vol. 96. – P. 140–149.
- Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol.1024. – P. 124–137.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol.87. – P. 489–499.
- Klecha A.J., Genaro A.M., Gorelik G. et al. Integrative study of hypothalamus–pituitary–thyroid–immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol.189. – P. 45–55.
- Klecha A.J., Genaro A.M., Lysionek A.E. et al. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis // *Internat. J. Immunopharmacol.* – 2000. – Vol.22. – P. 491–500.
- McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W. et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions // *Brain Res. Rev.* – 1997. – Vol.23. – P. 79–133.
- Ohashi H., Itoh M. Effects of thyroid hormones on lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function // *Endocrine Regulations*. – 1994. – Vol.28. – P. 117–123.
- Schoenfeld P.S., Myers J.W., Myers L., LaRocque J.C. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism // *Southern Med. J.* – 1995. – Vol.88. – P. 347–349.
- Vinayagamoorthi R., Koner B.C., Kavitha S. et al. Potentiation of humoral immune response and activation of NF-kB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats // *Cel. Immunol.* – 2005. – Vol.238. – P. 56–60.
- Wang H.-C., Klein J.R. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol.21. – P. 323–337.
- Williamson R.A., Davison T.F., Payne L.N. Effects of thyroid hormones on humoral and cell-mediated immune responses in domestic fowl (*Gallus domesticus*) // *Dev. Comp. immunol.* – 1990. – Vol.14. – P. 305–308.
- Wrona D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol.172. – P. 38–58.
- Yen P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action // *Physiological Reviews*. – 2001. – Vol.81. – P. 1097–1141.

Представлено: Т.В.Горбач / Presented by: T.V.Gorbach

Рекомендовано до друку: В.В.Мартиненко / Recommended for publishing by: V.V.Martynenko

© Т.М.Бондар, 2009

© Т.Н.Бондар, 2009