

Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса

© С.А. Догадин^{1,3*}, М.А. Дудина^{1,3}, А.А. Савченко^{1,2}, В.А. Маньковский³, И.И. Гвоздев²

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; ³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Цель. Изучить активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса (БГ).

Материал и методы. В исследование были включены 26 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 40,7±13,2 года) с впервые верифицированным диагнозом БГ. Оценку спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном анализаторе CL3606. Определяли следующие характеристики хемилюминесцентной кривой: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax), площадь под кривой (S).

Результаты. У больных БГ при люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов крови обнаружено снижение Tmax зимозан-индуцированной ХЛ и увеличение Imax люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов. Выявлены взаимосвязи между уровнем анти-ТПО в сыворотке с Tmax ($r=-0,70$; $p=0,036$) и Imax люминол-зависимой индуцированной ХЛ ($r=-0,72$; $p=0,030$). Установлено, что при БГ в нейтрофилах повышен максимум уровня синтеза вторичных активных форм кислорода (АФК), как в состоянии относительного покоя, так и при антигеновой (АГ) индукции дыхательного взрыва.

Заключение. У больных БГ в нейтрофилах крови повышается интенсивность респираторного взрыва за счет синтеза вторичных АФК. При дебюте БГ уже на стадии субклинического тиреотоксикоза взаимосвязи между показателями респираторного взрыва нейтрофилов и гормонами щитовидной железы теряются, но появляется связь между ХЛ реакцией и концентрацией анти-ТПО.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, хемилюминесценция, нейтрофильные гранулоциты, активные формы кислорода.

Respiratory burst activity in neutrophilic granulocytes in the onset of Graves' disease

© Sergey A. Dogadin^{1,3*}, Margarita A. Dudina^{1,3}, Andrey A. Savchenko^{1,2}, Vladimir A. Man'kovskii³, Ivan I. Gvozdev²

¹V.F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia; ²Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; ³Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Objective. To study respiratory burst activity in neutrophilic granulocytes in the onset of Graves' disease (GD).

Material and methods. Twenty-six females aged 18—55 years (mean age, 40.7±13.2 years), with the diagnosis of Graves' disease verified for the first time, were enrolled in this study. Spontaneous and zymosan-induced chemiluminescence (CL) was assessed using a CL3606 36-channel analyzer for 90 min. The following parameters of the chemiluminescence curve were determined: time to attain the maximum (Tmax), the maximum intensity (Imax), and the area under the curve (S).

Results. Patients with GD and lucigenin-dependent CL of neutrophils exhibited decreased zymosan-induced CL and the increased Imax of luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced CL of neutrophils. Association between the anti-TPO level in blood serum with Tmax ($r=-0,70$; $p=0.036$) and Imax of luminol-dependent induced CL ($r=-0.72$; $p=0.030$) was found. The maximum level of synthesis of secondary reactive oxygen species (ROS) was found to be elevated in patients with GP both at relative rest and upon antigen-induced respiratory burst.

Conclusion. In patients with GD, respiratory burst activity in neutrophils increases due to synthesis of secondary reactive oxygen species. Upon the onset of GD, already at the stage of subclinical thyrotoxicosis, the association between the indices of respiratory burst in neutrophils and thyroid hormones is lost but there emerges a relationship between the CL response and anti-TPO concentration,

Keywords: Graves' disease, thyrotoxicosis, chemiluminescence, neutrophilic granulocytes, reactive oxygen species.

По современным представлениям, болезнь Грейвса (БГ) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным гиперпластическим зобом, которое обусловлено активацией рецепторов ТТГ тиреостимулирующими антителами [1]. Результатом нарушения функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) и активности тиреоидспецифического гуморального иммунитета является гибель тиреоидной паренхимы [2—4]. Признание аутоиммунной природы БГ определило поиски наиболее информативных маркеров, участвующих в реакциях гуморального и клеточного

иммунитета. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками врожденного иммунитета и играют решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний. НГ обладают мощным рецепторным потенциалом, обеспечивающим связь с другими клетками иммунной системы [5]. Роль НГ в иммунопатогенезе БГ остается малоизученной. Известно, что НГ способны продуцировать ряд цитокинов, избыток которых усиливает интратиреоидный воспалительный процесс [6]. Вовлечение НГ в процесс деструкции ЩЖ сопровождается усиле-

нием потребления клетками кислорода и продукции его токсичных метаболитов (респираторный взрыв), что в условиях дефекта механизмов антиоксидантной защиты может служить причиной включения летальной программы как иреоидных клеток, так и самих полиморфно-ядерных лейкоцитов [7, 8].

Цель — изучить активность респираторного взрыва НГ крови в дебюте БГ.

Материал и методы

В исследование были включены 26 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $40,7 \pm 13,2$ года) с впервые верифицированным диагнозом БГ до начала тиреостатической терапии. В качестве контроля обследованы 35 практически здоровых женщин аналогичного возраста без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям ЩЖ и отсутствием структурных изменений ЩЖ при УЗИ. Диагноз БГ основывался на жалобах, клинической картине тиреотоксикоза, сонографических изменениях ЩЖ, а также на повышенном титре антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) в сыворотке крови и соответствующих изменениях тиреоидного статуса [9]. Определение гормонов в крови проводилось в гормональной лаборатории эндокринологического центра Красноярской краевой клинической больницы (ККБ). Кровь из кубитальной вены брали между 8 и 9 ч утра после голодания в течение не менее 8 и не более 12 ч. Уровень гормонов определяли иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных тест-наборов «Immunotech a.s., Beckman Coulter company» (Чехия) для ТТГ Референсные показатели для ТТГ: 0,17—4,05 мЕд/л, для свободного (св.) Т4 — 11,5—23,0 пмоль/л. Уровень АТ-рТТГ оценивали иммуноферментным (ИФА) методом («Хема-Медика», Россия) с указанным референсным интервалом менее 1,0 МЕ/л. Дополнительно методом ИФА определяли концентрацию аутоантител к пероксидазе тиреоцитов (анти-ТПО) («Хема-Медика», Россия) с указанным референсным интервалом от 0 до 30 мЕд/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили в отделении ультразвуковой диагностики ККБ на аппарате Aloka 3500 (Япония) линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ вычисляли по формуле: $V = V_{л.д.} + V_{пр.д.}$, где $V_{л.д.} = (A \times B \times C) \times 0,479$; А — длина доли (см), В — ширина доли (см), С — высота (толщина) доли (см) [10]. Нормальный объем железа у женщин составлял до 18 мл. Критериями исключения из контрольной группы являлись беременность и лактация. В течение 2 мес, предшествующих иммунологическому и гормональному анализу, женщины не болели острыми респираторно-вирусными инфекциями и не получали профилактических прививок.

НГ выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте

плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077$ г/см³ — для отделения лимфоцитов, $\rho = 1,119$ г/см³ — для выделения НГ. Реакционная смесь для ХЛ реакции состояла из 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(–), 50 мкл люцигенина или люминола («Sigma», США) в концентрации 10^{-5} М, 40 мкл опсонизированного зимозана (в случае определения индуцированной ХЛ), 200 мкл взвеси НГ (2 млн/мл) и 240 мкл раствора Хэнкса («ПанЭко», Россия) для определения спонтанной ХЛ или 200 мкл раствора Хэнкса для индуцированной [11]. Выбор двух ХЛ-индикаторов определялся необходимостью выделения в общем пуле активных форм кислорода (АФК) (оценивается с помощью люминола) объема синтеза супероксид-радикала (определяется с помощью люцигенина). Спонтанную и зимозан-индуцированную ХЛ оценивали в течение 90 мин на 36-канальном ХЛ-анализаторе CL3606 (СКТБ «Наука», Красноярск). Определяли следующие характеристики ХЛ-кривой: время выхода на максимум (Tmax), характеризующее скорость развития ХЛ-реакции, максимальное значение интенсивности (Imax), отражающее максимальный уровень синтеза АФК, а также площадь под кривой (S), характеризующую суммарный синтез АФК за 90 мин исследования. Усиление ХЛ под действием зимозана оценивали по отношению площади индуцированной ХЛ к площади спонтанной и определяли как индекс активации.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых, в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2001) и соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ №2288 от 24.12.93). Протокол исследования одобрен этическим комитетом КГБУЗ «ККБ» (Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а, протокол №124, от 07.04.16).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 («StatSoft Inc.», США). Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро—Уилкса. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями (Me [C₂₅ — C₇₅]). Значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Анализ связи признаков проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Медиана уровня ТТГ и св. Т4 у больных в дебюте БГ составила соответственно 0,17 (0,01—0,72) мкМЕД/мл и 17,91 (13,12—30,32) пмоль/л, а содержание АТ-рТТГ и анти-ТПО — соответственно

Хемилюминесцентная активность нейтрофилов у больных БГ (Ме, C_{25} — C_{75})

Показатель	Контроль (n=35)		БГ (n=26)		p
	Ме	C_{25} — C_{75}	Ме	C_{25} — C_{75}	
Люцигенин-зависимая спонтанная хемилюминесценция					
Tmax, с	2103	1407—2881	1740	1445—2297	
I _{max} , отн.ед. × 10 ³	7,51	2,55—16,63	6,75	2,21—20,50	
S, отн.ед. с 10 ⁶	15,42	3,85—41,11	8,39	1,17—52,23	
Люцигенин-зависимая зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
Tmax, с	1737	1345—2331	1365	1023—1884	0,018
I _{max} , отн.ед. × 10 ³	14,05	7,43—29,49	15,98	5,39—25,84	
S, отн.ед. с 10 ⁶	24,85	10,70—65,54	19,04	18,14—77,29	
Синд/Спонт.	1,78	1,17—3,13	1,70	1,12—4,07	
Люминол-зависимая спонтанная хемилюминесценция					
Tmax, с	998	548—1694	1345,5	986—2096	
I _{max} , отн.ед. × 10 ³	15,98	5,10—40,24	41,09	7,25—76,37	0,015
S, отн.ед. с 10 ⁶	22,53	5,62—87,73	55,56	5,95—108,90	
Люминол-зависимая зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
Tmax, с	1030	777—1375	1164	737—1638	
I _{max} , отн.ед. × 10 ³	32,06	12,00—111,29	121,45	60,88—152,95	0,004
S, отн.ед. с 10 ⁶	46,79	12,04—270,00	80,72	33,00—382,90	
Синд/Спонт.	2,04	1,42—3,44	2,42	1,31—4,08	

16,81 (10,07—30,34) МЕ/л и 374 (223—817) мЕд/л. По данным УЗИ, медиана объема ЩЖ у больных составила 30,6 (20,41; 62,93) мл; в 24 (92,3%) случаях наблюдалось изменение структуры ЩЖ за счет чередования участков повышенной и пониженной эхогенности.

При исследовании люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов крови обнаружено, что при БГ снижен Tmax зимозан-индуцированной ХЛ (см. таблицу). Выявлено также увеличение I_{max} люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов.

Установлено, что у лиц контрольной группы концентрация ТТГ отрицательно коррелировала с Tmax люцигенин-зависимой спонтанной ($r=-0,89$; $p=0,019$) и индуцированной ($r=-0,94$; $p=0,005$) ХЛ. Концентрация св. Т4 также отрицательно коррелировала с I_{max} и S спонтанной люцигенин-зависимой ХЛ ($r=-0,83$; $p=0,042$, в обоих случаях), с Tmax ($r=-0,84$; $p=0,041$) и S ($r=-0,94$; $p=0,004$) зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой ХЛ. У больных с БГ выявлены только корреляции между уровнем анти-ТПО с Tmax ($r=-0,70$; $p=0,036$) и I_{max} люминол-зависимой индуцированной ($r=-0,72$; $p=0,030$) ХЛ.

Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная АФК и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [11, 12]. Люцигенин не проходит через мембрану клеток и связывается с супероксид-радикалом только во внеклеточном пространстве. Соответственно, исследование люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-

оксидазы и уровень выделения супероксид-радикала для реализации механизма внешнего киллинга. Единственной особенностью кинетики синтеза супероксид-радикала НГ у больных БГ явилось снижение Tmax индуцированной ХЛ. Tmax характеризует скорость развития респираторного взрыва в случае регуляторного или антигенного (АГ) воздействия на клетку — с периода восприятия сигнала и до уровня максимальной активации НАДФН-оксидазы [13]. Следовательно, у больных БГ в нейтрофилах крови скорость активации НАДФН-оксидазы при АГ стимуляции замедлена. Снижение Tmax в ходе индуцированной ХЛ при БГ и дебюте тиреотоксикоза также отражает нарушение окисления НАДФН [14], связанную с ним медленную активацию каспазного каскада и, как результат, отсроченную реализацию программы апоптотической гибели клетки. Примечательно, что у 18 (69,2%) больных с впервые установленным диагнозом БГ тиреоидный статус соответствовал субклиническому тиреотоксикозу. Однако даже в отсутствии манифестного тиреотоксикоза кинетика зимозан-индуцированного синтеза первичных АФК изменялась.

Цитотоксическая активность НГ определяется уровнем продукции как первичных, так и вторичных АФК (гидроксильный радикал, перекись водорода и др.). В формировании пула вторичных АФК в НГ принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [6, 11, 13]. Люминол способен вступать в ХЛ-реакцию и с первичными, и с вторичными АФК, причем как во вне-, так и внутриклеточном пространстве и вступать в реакцию в фаголизосомах. Установлено, что при БГ в НГ повышен максимум уровня синтеза

вторичных АФК как в состоянии относительного покоя, так и при антигенной индукции дыхательно-го взрыва.

Исходя из результатов корреляционного анализа, можно заключить, что при БГ значительно нарушена тиреоидная регуляция дыхательного взрыва в НГ. Так, если у лиц контрольной группы с кинетическими показателями синтеза супероксид-радикала коррелируют только ТТГ и св. Т4, то у больных БГ выявляются корреляционные взаимосвязи только между уровнем анти-ТПО и кинетическими параметрами синтеза вторичных АФК. Известно, что гормоны ЩЖ влияют на обменные процессы в клетках, преимущественно стимулируя энергетические процессы и реакции липидного обмена [15—17], что приводит к оттоку субстратов из пентозо-фосфатного цикла, в котором синтезируется НАДФН. Перераспределение субстратных потоков в обменных процессах НГ под влиянием тиреоидных гормонов отрицательно влияет на активность НАДФН-оксидазы и соответственно показатель люцигенин-зависимой ХЛ. В то же время органо-зависимый аутоиммунный процесс при БГ стимулирует выход активированных клеток иммунной системы из кровеносного русла и их миграцию в ткань ЩЖ. Поскольку интенсивность респираторного взрыва в НГ возрастает при функциональной активации клеток, можно заключить, что с увеличением уровня анти-ТПО при БГ количество активированных НГ в периферической крови будет снижаться. В целом у больных БГ в НГ крови повышается интенсивность респираторного взрыва за счет синтеза вторичных АФК. Кинетика синтеза первичных АФК меняется незначительно. Однако даже в отсутствии манифестного тиреотоксикоза (у части больных БГ с субклиническим тиреотоксикозом) Тмах

синтеза первичных АФК замедляется. В случае дебюта БГ уже при субклиническом тиреотоксикозе и минимальных изменениях тиреоидного статуса взаимосвязи между показателями респираторного взрыва НГ и гормонами ЩЖ теряются, но появляется связь между ХЛ-реакцией и концентрацией анти-ТПО. Можно предположить, что с усилением аутоиммунных процессов снижается реактивность нейтрофилов крови за счет миграции активированных клеток в ткань ЩЖ.

Заключение

При БГ выявлены изменения механизмов, ответственных за реализацию кислородного метаболизма НГ крови, что может не только влиять на развитие цитопатогенного эффекта нейтрофилов при развитии аутоиммунного процесса, но и определять возможности тиреостатической терапии в дебюте заболевания. Дальнейшее изучение клинко-иммунологических маркеров как потенциальных прогностических факторов, указывающих на вероятность ремиссии и/или рецидива БГ после консервативной терапии, представляется перспективным направлением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено из личных средств авторов.

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — С.А. Догадин, А.А. Савченко; сбор и обработка материала — М.А. Дудина, В.А. Маньковский, Гвоздев И.И.; статистическая обработка данных — А.А. Савченко, М.А. Дудина; написание текста — М.А. Дудина, В.А. Маньковский; редактирование — С.А. Догадин, А.А. Савченко

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Volpe R. *Autoimmune Diseases of the endocrine system*. CRC: Boca Raton; 1990.
- Karandikar NJ, Vanderlugt CL, Walunas TL, et al. CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease. *J Exp Med*. 1996;184(2):783-788. PMC2192746.
- Khan P, Idrees D, Moxley Ma, et al. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses. *Appl Biochem Biotechnol*. 2014;173(2):333-355. doi: 10.1007/s12010-014-0850-1
- Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1071-1077. doi: 10.1210/jc.2014-3566
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., и др. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. // Иммунология. — 2015. — №4. — С. 257-265. [Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. Neutrophilic granulocytes: a new look at «old players» on the immunological field. *Immunology*. 2015;(4):257-265. (In Russ).]
- Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. Иммуно-метаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните. — Новосибирск: Наука; 2013. [Savchenko AA, Zdzitovetskiy DE, Borisov AG. *Immune and metabolic disorders by the widespread purulent peritonitis*. Novosibirsk: Nauka; 2013. (In Russ).]
- Уразова О.И., Кравец Е.Б., Новицкий В.В., и др. Апоптоз нейтрофилов и иммунорегуляторные цитокины при аутоиммунных тиреопатиях. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2007. — Т.3. — №4. — С. 49-53. [Urazova OI, Kravetz EB, Novitskii VV, et al. The apoptosis of blood neutrophils and immunoregulatory cytokines in patients with autoimmune thyropathies. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007;3(4):49-53. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20073449-53
- Дрометр Д.А., Тузанкина И.А., Кияев А.В. Иммунологические аспекты дифференциальной диагностики синдрома гипертиреоза. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2007. — Т.3. — №1. — С. 18-23. [Drometr DA, Tuzankina IA, Kiyayev AV. Immunological aspects of differential diagnostics

- of hyperthyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007;3(1):18-23. (In Russ.). doi: 10.14341/ket20073118-23
9. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — Т. 10. — №3 — С. 8-19. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Russian association of endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8-19. (In Russ.).]. doi: 10.14341/ket201438-19
 10. Brunn J, Block U, Ruf G, et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106(41):1338-1340. doi: 10.1055/s-2008-1070506
 11. Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А. Показатели люцигенин- и люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком почки. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — Т. 149. — №2. — С. 201-203. [Shkapova EA, Kurtasova LM, Savchenko AA. Lucigenin- and luminol-dependent chemiluminescence of blood neutrophils in patients with renal cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;149(2):239-241. (In Russ.).].
 12. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. // Успехи биологической химии. — 2009. — №49. — С.341-388. [Vladimirov YuA, Proskurina EV. Free radicals and cell chemiluminescence. *Successes of biological chemistry*. 2009;(49):341-388. (In Russ.).].
 13. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., и др. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом. // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т.12. — №1-2. — С. 115-119. [Savchenko AA, Zdzitovetskiy DE, Borisov AG, et al. Neutrophil chemiluminescent activity and cytokine concentration levels in patients with extensive purulent peritonitis. *Cytokines & inflammation*. 2013;12(1-2):115-119. (In Russ.).].
 14. Farrugia G, Bannister WH, Vassallo N, Balzan R. Aspirin-induced apoptosis of yeast cells is associated with mitochondrial superoxide radical accumulation and NAD(P)H oxidation. *FEMS Yeast Res*. 2013;13(8):755-768. doi: 10.1111/1567-1364.12075
 15. Кадричева С.Г., Савченко А.А., Догадин С.А. Клеточно-метаболические механизмы дизрегуляторных нарушений в системе иммуно-эндокринных взаимосвязей при диффузном токсическом зобе. — Новосибирск: Наука; 2009. [Kadrichева SG, Savchenko AA, Dogadin SA. *The cellular and metabolic mechanisms of dysregulation disorders in the system of the immun-endocrine interactions with diffuse toxic goiter*. Novosibirsk: Nauka; 2009. (In Russ.).].
 16. Meaninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:77-87. doi: 10.1111/nyas.12374
 17. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(10):538-545. doi: 10.1016/j.tem.2014.07.001

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Догадин Сергей Анатольевич — д.м.н., проф. [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д.1 [address: 1 P.Zeleznyaka street, Krasnoyarsk, 660022 Russia]; email: sadogadin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1709-466X>; eLibrary SPIN-код: 4803-3756.

Дудина Маргарита Андреевна — к.м.н., асс. [Margarita A. Dudina, MD, PhD, assistant professor]; email: margo85_@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2776-927X>; eLibrary SPIN-код: 4854-1926.

Савченко Андрей Анатольевич — д.м.н., проф. [Andrey A. Savchenko, MD, PhD, Professor]; email: aasavchenko@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; eLibrary SPIN-код: 3132-8260.

Маньковский Владимир Анатольевич [Vladimir A. Mankovskiy, MD]; email: manvlad@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-8054>; eLibrary SPIN-код: 9283-7490.

Гвоздев Иван Игоревич [Ivan I. Gvozdev, MD]; email: leshman-mult@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1041-9871>; eLibrary SPIN-код: 6203-4651.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — антиген

анти-ТПО — аутоантитела к пероксидазе тиреоцитов

АТ-рТТГ — антитела к рецептору тиреотропного гормона

АФК — активные формы кислорода

НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма

Св. Т4 — свободный тироксин

ТТГ — тиреотропный гормон

ЩЖ — щитовидная железа

Tmax — время выхода на максимум

I max — максимальное значение интенсивности

S — площадь под кривой

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А., Маньковский В.А., Гвоздев И.И. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 4-8. doi: 10.14341/probl20176314-8

Получена: 28.06.2016. Принята к публикации: 06.12.2016. Опубликовано: 25.02.2017.

TO CITE THIS ARTICLE:

Dogadin SA, Dudina MA, Savchenko AA, Mankovskiy VA, Gvozdev II. The respiratory explosion activity of neutrophils in blood from patients with Graves' disease manifestation. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):4-8. doi: 10.14341/probl20176314-8

Received: 28.06.2016. Accepted: 06.12.2016. Published online: 25.02.2017.