

Э.А.КУЧИНСКАЯ,
Т.В. ВОРОНЦОВА,
Е.Н.ШАВРОВА
Научно-исследовательский
клинический институт
радиационной медицины
и эндокринологии,
г.Минск, Беларусь

УДК 616.441-002.-053:612.014.482

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАШИМОТО, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ БЕЛАРУСИ

Изучено состояние иммунитета детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, проживающих в различных по загрязненности радионуклидами регионах Беларуси. Установлено, что у детей и подростков с АИТХ из загрязненных радионуклидами регионов (Гомельская, Брестская области), выявляются более существенные изменения в иммунной системе по сравнению с больными АИТХ из “чистых” регионов (Минская область). Средние уровни тиреоидных аутоантител (АТ-ТГ и АТ-ТПО) и частота лиц с очень высоким содержанием последних были достоверно выше у детей с АИТХ из Гомельской области по сравнению с пациентами из Минской области. Концентрация сывороточных интерлейкина-2 и интерлейкина-6, растворимых рецепторов к интерлейкину-2 была значительно выше у больных АИТХ из радиационно неблагоприятных районов. Выявленные различия в состоянии иммунного статуса детей и подростков, больных тиреоидитом Хашимото, проживающих в различных радиоэкологических регионах, могут быть связаны с воздействием радиационного фактора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит Хашимото, иммунный статус, радиация
Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 46-52.

THE IMMUNE STATE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HASHIMOTOÿS THYROIDITIS FROM DIFFERENT RADIOEKOLOGICAL REGIONS OF BELARUS

E.A. KUCHINSKAYA, T.V. VORONTSOVA, E.N. SHAVROVA

Research and Clinical Institute of Radiation Medicine & Endocrinology, Minsk, Belarus

The immune state of children and adolescents with Hashimotoÿs thyroiditis from different radioecological regions of Belarus were investigated. More significant changes of immune indices were found in children from regions, which was heavily contaminated by the post-Chernobyl radioactive fallout (Gomel and Brest regions) compared with children from Minsk region, which had negligible contamination. The mean level and prevalence of thyroid autoantibodies were significantly higher in patients living in Gomel region than in those living in Minsk region. The serum values of interleukin-2, interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptors were significantly higher in children from contaminated regions. These differences in the immune status of our patients living in contaminated and no contaminated regions possibly are connected with the radiation influence.

KEY WORDS: Hashimotoÿs thyroiditis, immune state and radiation.
Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 46-52.

Аутоиммунный тиреоидит Хашимото – аутоиммунное заболевание щитовидной железы, связанное как с гуморальными, так и с клеточными реакциями, направленными против тироцитов, а также с наличием лимфоидной инфильтрации, ведущей к синтезу аутоантител и аккумуляции активированных Т-лимфоцитов [1]. В последние годы отмечается рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом, особенно среди детского населения Беларуси, и в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС в большей степени [2, 3]. Известно, что одним из результатов воздействия радиационного фактора на организм является индукция аутоиммунных процессов [3]. Ранее нами было выявлено [4] формирование спонтанных аутоиммунных реакций к антигенам щитовидной железы у практически здоровых детей и подростков, проживающих на загрязненных территориях. У 19,5% обследованных из Хойникского района Гомельской области были обнаружены позитивные уровни аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, что значительно выше, чем у детей из Браславского района Витебской области (3,8%, $p < 0,001$).

К настоящему моменту накоплено довольно много сведений об этиологии, иммунопатогенезе, а также о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при этой патологии. Однако эти данные в ряде случаев противоречивы, а с точки зрения характеристики цитокинового фона – недостаточны.

Целью нашей работы явилось изучение состояния иммунного статуса детей и подростков, больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, и определение особенностей иммунитета в зависимости от степени загрязненности территории проживания радионуклидами.

Материал и методы. Объектом исследования были 224 человека больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (АИТХ) (184 девочки и 40 мальчиков) в возрасте 6-16 лет (средний возраст – $11,84 \pm 0,14$ лет), проживающих в различных регионах Беларуси. Из них: 92 человека (17 мальчиков и 75 девочек, средний возраст $12,1 \pm 0,23$ лет) – из Гомельской; 67 человек (9 мальчиков и 58 девочек, средний возраст $11,75 \pm 0,26$ лет) – из Брестской и 65 человек (14 мальчиков и 51 девочка, средний возраст $11,46 \pm 0,37$ лет) – из Минской областей. Средняя загрязненность по цезию 137 составила: в Гомельской области – $7,1 \text{ Ки/км}^2$, в Брестской – $3,9 \text{ Ки/км}^2$, в Минской – менее $1,4 \text{ Ки/км}^2$.

Все дети находились в клинике НИКИ РМ и Э в 1993-1998 г.г., где им был поставлен диагноз АИТХ по результатам комплексного клинко-лабораторного и инструментального исследований.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей из Браславского района Витебской области (загрязненность по цезию 137 – менее 1 Ки/км^2) в возрасте 9-14 лет (средний возраст – $10,97 \pm 0,25$ лет). В качестве контрольных уровней тироидных аутоантител были использованы результаты скрининговых исследований практически здоровых детей из Браславского района Витебской области.

Для оценки иммунного статуса применяли ряд тестов, характеризующих Т- и В-системы иммунитета: относительное и абсолютное количество Т-, В-лимфоцитов, Т-активных (Т-акт) лимфоцитов, уровни теофиллин-чувствительных (Ттч-) и теофиллин-резистентных (Ттр-) лимфоцитов определяли в тесте розеткообразования (Е-РОК и ЕАС-РОК). Данные методы описаны в работах Воробьева Е.М. и соавт. [5], Новикова Д.К. и соавт. [6, 7]. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini [8]. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,5% растворе полиэтиленгликоля [6, 7]. Уровни интерлейкинов 2-го и 6-го (ИЛ-2 и ИЛ-6) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Medgenix Diagnostics (Бельгия); количество растворимых рецепторов к ИЛ-2 (ИЛ-2р) с применением набора CELLFREE (T Cell Diagnostics Inc., Кембридж, Англия). Содержание тироидных аутоантител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с применением наборов Sorin Biomedica (Франция).

Результаты и обсуждение.

При анализе средних показателей клеточного иммунитета у детей с АИТХ, проживающих в различных областях Беларуси (табл.1), были обнаружены характерные для данной патологии изменения со стороны Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы относительно контрольной группы: снижение уровней общих Т-лимфоцитов, Ттч-лимфоцитов, Такт-лимфоцитов наряду с увеличением иммуноре-

гуляторного индекса (ИРИ, отношение Ттр/Ттч), количества В-лимфоцитов, ЦИК и уровней аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Также у больных АИТХ наблюдалось повышение содержания ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-2р по сравнению с контролем. Однако наиболее выраженными эти изменения были у детей и подростков, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, т.е. в Гомельской и Брестской областях. У пациентов из этих областей относительные уровни Ттч-лимфоцитов были ниже, чем у детей из Минской области ($p<0,01$, $p<0,02$ соответственно). Соотношение иммунорегуляторных популяций было в большей степени нарушено также у больных АИТХ, проживающих в загрязненных районах. У детей из Брестской области отмечалось достоверное повышение ИРИ относительно группы детей из Минской области ($8,38\pm 0,87$ vs $5,59\pm 0,71$, $p<0,02$).

У гомельских и брестских детей наблюдались более высокие средние уровни ЦИК, растворимых рецепторов к ИЛ-2 по сравнению с обследованными из Минской области (рис.1). Выраженность специфической аутоагрессии была наибольшей у обследованных из Гомельской области: уровни АТ-ТГ

и АТ-ТПО в этой группе были достоверно выше, чем у детей из Минской области ($p<0,01$, $p<0,05$). Среднее содержание АТ-ТГ у гомельских детей отличалось и по сравнению с пациентами из Брестской области ($p<0,01$). У детей и подростков с АИТХ, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, были обнаружены более высокие уровни сывороточных ИЛ-2 и ИЛ-6 (рис.2), существенно превышающие аналогичные показатели у детей минской группы ($p<0,05$).

Анализ индивидуальных данных (наличие отклонений от возрастной нормы) показал, что у 41,1% и 44,4% детей из Гомельской и Брестской областей соответственно было снижено содержание Ттч-лимфоцитов, тогда как у обследованных из Минской области этот показатель был равен 24,6% ($p<0,05$). Повышение ИРИ встречалось примерно у 45% детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, при этом в минской группе этот показатель был повышен у 21,2% пациентов ($p<0,01$). Число детей с высокими уровнями ЦИК также было достоверно выше в группах обследованных из Гомельской и Брестской областей по сравнению с пациентами, проживающими в Мин-

Таблица 1

Иммунологические показатели у детей и подростков с АИТХ из различных регионов Беларуси

Показатели	Гомельская область	Брестская область	Минская область	Контроль
Т-лимфоциты, %	40,76±1,07*	39,7±1,26*	41,95±1,16*	48,8±1,3
Т-лимфоциты абс, кл/мкл	930±40	958±54	993±52	1004±36
Ттр-лимфоциты, %	25,1±0,98^	26,3±1,08	27,8±0,76	29,0±1,77
Ттр-лимфоциты абс, кл/мкл	582±33	666±45	650±37	614±43
Ттч-лимфоциты, %	9,14±0,62*^	8,97±0,88*	11,7±0,8*	14,6±1,19
Ттч-лимфоциты абс, кл/мкл	203±16	210±23	265±26	247±33
ИРИ	7,02±1,19*	8,38±0,87*^	5,59±0,71*	2,1±0,3
Такт-лимфоциты, %	20,4±1,03*	22,8±1,52*	20,2±1,1*	30,5±1,1
Такт-лимфоциты абс, кл/мкл	464±28*	550±52	477±37*	633±24
В-лимфоциты, %	13,55±0,69*	14,4±0,83*	13,8±0,75*	9,75±0,97
В-лимфоциты абс, кл/мкл	303±18*	352±24*	318±21*	208±20,0
Ig A, г/л	1,53±0,08	1,34±0,08	1,39±0,09	1,41±0,13
Ig M, г/л	1,12±0,06*	1,44±0,14^	1,11±0,05*	1,65±0,13
Ig G, г/л	12,9±0,44	13,6±0,50	12,7±0,58	12,95±0,7
АТ-ТГ, Е/мл	1099,6±236,1*^	356,2±104,3*	356,8±81,2*	1,2±0,1
АТ-ТПО, Е/мл	2158,5±408,5*^	1953,5±398,9*	1205,6±456,5*	8,1±1,2
ЦИК, усл.ед.	158,3±8,3*^	168,2±10,6*^	121,4±8,3*	83,6±9,7
ИЛ-2, пкг/мл	12,6±2,85*^	16,07±3,6*^	4,67±1,7	1,2±0,3
ИЛ-6, пкг/мл	55,86±10,37*^	53,66±13,3*^	17,52±5,3*	5,2±1,5
ИЛ-2р, Е/мл	1622,1±89,9*^	1645,1±126,9*^	1208,4±39,8*	979,9±37,9

ПРИМЕЧАНИЯ: * - достоверность различий с контролем, $p<0,05$; ^ - достоверность различий с группой из Минской области, $p<0,05$

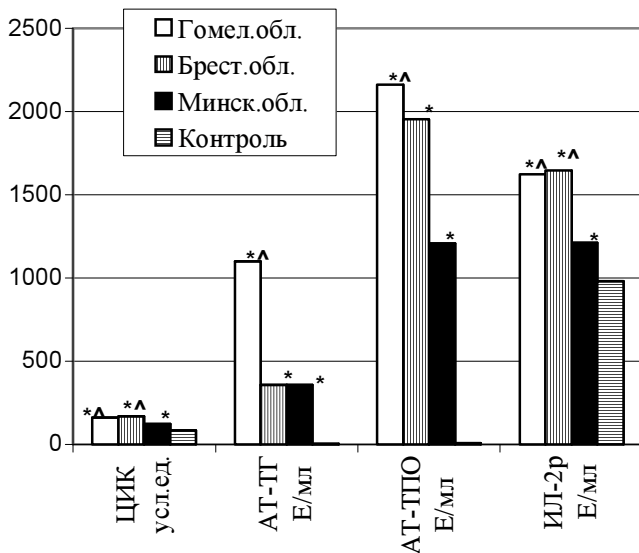


РИС.1.
Количество ЦИК, тироидных аутоантител и растворимых рецепторов к ИЛ-2 у детей и подростков больных АИТХ из различных регионов Беларуси

ской области (86% и 100% vs 50% соответственно; $p < 0,01$, $p < 0,001$). У 97%-100% обследованных детей и подростков с АИТХ был обнаружен позитивный уровень АТ-ТГ (>10 Е/мл). В группе из Гомельской области (рис.3.) у большинства больных (71,2%) содержание АТ-ТГ было более 100-2000 Е/мл, что выше, чем у детей из Брестской (54%, $p > 0,05$) и Минской областей (46,2%, $p < 0,02$). У 52% детей из Гомельской области и 53,3% обследованных из Брестской области были выявлены уровни АТ-ТПО равные 1000-3000 Е/мл и более, в то же время в минской группе 33,3% больных АИТХ имели равнозначные показатели этих аутоантител ($p < 0,05$).

Повышение содержания растворимых рецепторов к ИЛ-2 (>900 Е/мл) было зарегистрировано у большинства больных АИТХ (89%-95%) из всех областей. Однако в группах из Гомельской и Брестской областей у 66,7% и у 72,2% детей соответственно количество ИЛ-2р было выше самого вы-

сокого значения в контроле (>1300 Е/мл). У больных, проживающих в Минской области, только у 12,5% пациентов были выявлены такие уровни ИЛ-2р ($p < 0,01$). Повышение количества сывороточного ИЛ-2 отмечено у 88% детей из гомельской группы (разброс данных 1,8-86 пкг/мл) и у 88,8% обследованных из Брестской области (разброс данных 0,78-111 пкг/мл) по сравнению с 50% больных, проживающих в Минской области (разброс данных 0-15 пкг/мл, $p < 0,05$ относительно двух других групп). У детей с АИТХ из загрязненных радионуклидами регионов чаще встречались очень высокие уровни ИЛ-2 (выше максимального контрольного значения 12,4 пкг/мл и более), чем в больных из Минской области (35% и 41,2% vs 12,5%, $p < 0,05$). Повышенные уровни ИЛ-6 были выявлены у 89% обследованных из Гомельской области, у 83% из Брестской области и у 66,6% из Минской области. При этом у 69% детей гомельской группы и у 61% больных брестской группы ко-

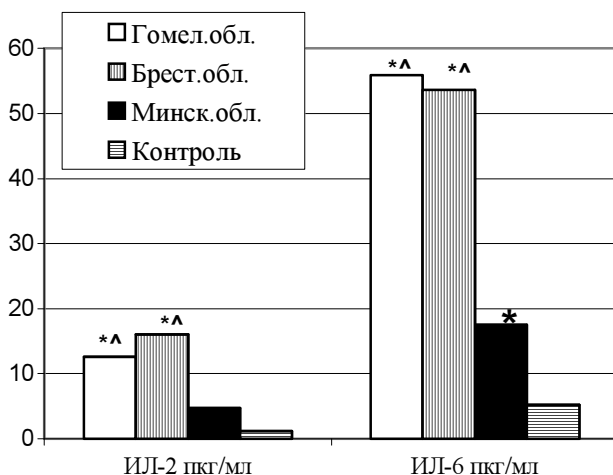


РИС.2.
Количество сывороточных интерлейкинов у детей и подростков больных АИТХ из различных регионов Беларуси

ПРИМЕЧАНИЯ: * - достоверность различий с контролем, $p < 0,05$
^ - достоверность различий с группой из Минской области, $p < 0,05$

личество ИЛ-6 превышало самое высокое значение в контрольной группе (>16,5 пкг/мл), тогда как среди пациентов из Минской области такие уровни интерлейкина-6 отмечались у 31% ребенка ($p < 0,02$, $p < 0,05$). В минской группе уровни ИЛ-6 не превышали 24 пкг/мл. В гомельской группе разброс значений составил от 4,1 до 280 пкг/мл, в брестской - от 3,2 до 186 пкг/мл.

Таким образом, полученные данные показали, что у детей и подростков, больных АИТХ, проживающих в различных областях Беларуси, наблюдаются традиционные для данной патологии изменения со стороны иммунной системы. Однако у детей и подростков с АИТХ из загрязненных радионуклидами регионов Беларуси (Гомельская, Брестская области) выявляются более существенные изменения в иммунной системе по сравнению с больными АИТХ из "чистых" регионов (Минская область). Об этом свидетельствуют большее угнетение субпопуляции Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, более выраженный дисбаланс в содержании иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, большая степень неспецифической и специфической аутоагрессии (уровни ЦИК и тироидных аутоантител). Эти результаты совпадают с данными других исследователей, изучавших иммунный статус у детей с АИТХ в зависимости от дозы, поглощенной щитовидной железой [9, 10, 11].

Наряду с этим, у больных с аутоиммунным тиреоидитом из Гомельской и Брестской областей мы обнаружили самые значительные изменения в содержании ИЛ-2 и ИЛ-6, повышение количества растворимых рецепторов к ИЛ-2. Возможно, эти различия в состоянии иммунной системы больных

АИТХ, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, являются отражением воздействия радиационного фактора.

Замечено, что при различных аутоиммунных заболеваниях происходят некоторые изменения в секреции цитокинов. Обнаружен дефект в секреции ИЛ-2 лейкоцитами пациентов с ревматоидным артритом, диабетом первого типа, множественным склерозом в ответ на стимуляцию митогенами *in vitro* [12, 13, 14]. Grau G. et al [15] и Baschar M. et al [16] выявили повышение концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови у пациентов с системным васкулитом и склеродермой. По данным других исследователей [17] в супернатантах периферической крови больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы определяется низкое количество данного цитокина. Однако, по мнению Kroemer G & Wick G [8], избыток эндогенного ИЛ-2 может усугублять аутоагрессию, активируя аутореактивные эффекторные клетки, и благоприятствовать развитию аутоиммунных процессов путем нарушения ауто толерантности. С этой точки зрения уровень ИЛ-2, возможно, может служить диагностическим индикатором нарастающей аутоагрессии и отражать выраженность этого процесса. В нашем исследовании самые высокие уровни ИЛ-2 были обнаружены в сыворотках пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях (Гомельская и Брестская области), что может быть связано с более высокой степенью аутоагрессии по сравнению с больными АИТХ, проживающими на "чистых" территориях.

Некоторые исследователи считают, что низкие уровни ИЛ-2, выявляемые при некоторых аутоим-

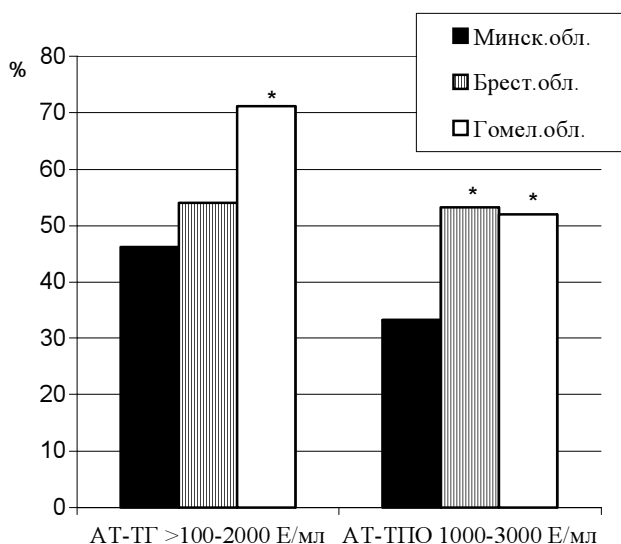


РИС.3.

Частота встречаемости высоких уровней тироидных аутоантител у детей и подростков, больных АИТХ, проживающих в различных регионах Беларуси.

ПРИМЕЧАНИЕ: * - достоверность различий с группой детей из Минск. обл., $p < 0,05$.

мунных заболеваниях, могут явиться следствием излишнего высвобождения рецепторов к ИЛ-2, которые связывают ИЛ-2 и ингибируют его биологическую активность [17]. Однако в большинстве работ не обнаружено связи между количеством ИЛ-2 и его растворимых рецепторов [1, 4]. По мнению ряда ученых, нарастание количества ИЛ-2р является маркером активации Т-лимфоцитов [18, 4]. Colvin R. B. et al [19] выявил значительное увеличение ИЛ-2р у лиц, перенесших трансплантацию. Увеличение концентрации ИЛ-2р обнаружено у больных СПИДом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями [20, 21, 22]. Повышение уровней ИЛ-2р при этих заболеваниях расценивается авторами как важная характеристика прогрессирования патологических процессов. Некоторые исследователи выявили высокий уровень ИЛ-2р у пациентов с тиротоксикозом (болезнь Грейвса) [18, 1]. По их данным после снижения количества тиреоидных гормонов происходила и нормализация количества растворимых рецепторов к ИЛ-2. Выявленный высокий уровень ИЛ-2р у детей с АИТХ в нашем исследовании не зависел от количества тиреоидных гормонов, так как содержание последних у наших пациентов было нормальным. Данилова Л.И. [23] также обнаружила увеличение ИЛ-2р у взрослых больных АИТХ с эутириозом. По мнению автора, этот факт свидетельствует о переходе заболевания в стадию декомпенсации. Таким образом, роль ИЛ-2р в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и АИТХ, до конца не выяснена, что требует проведения дальнейших исследований. Можно предположить, что существенное повышение уровней растворимых рецепторов к ИЛ-2, выявленное в нашей работе, говорит о высокой степени активации аутоиммунных процессов у детей, больных АИТХ, особенно проживающих на загрязненных радионуклидами территориях.

Увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 отмечалось при различных патологических состояниях, связанных с воспалительными реакциями (ревматоидный артрит, сепсис, инфекции) [24, 25, 26]. Заме-

чено повышение его уровня у пациентов с болезнью Грейвса [27]. По литературным данным [27, 28] ИЛ-6 может участвовать в поддержании и усугублении аутоиммунных процессов в щитовидной железе, обладая способностью стимулировать аутореактивные Т-клетки, индуцировать терминальную дифференциацию В-клеток и продукцию тиреоидных аутоантител. Bartalena L. et al [29] считает, что повышение количества ИЛ-6 может служить также отражением нарастающих деструктивных процессов в щитовидной железе. В нашем исследовании было обнаружено повышение концентрации ИЛ-6 у детей больных АИТХ по сравнению с контролем, наиболее высокие уровни этого интерлейкина были выявлены у пациентов, проживающих в регионах, подвергшихся большому воздействию радиационного фактора. Этот факт, по нашему мнению, является неблагоприятным признаком, свидетельствующим об усугублении тяжести заболевания.

Выводы.

1. У детей и подростков с АИТХ из загрязненных радионуклидами регионов Беларуси (Гомельская, Брестская области) выявляются более существенные изменения в иммунной системе по сравнению с больными АИТХ из “чистых” регионов (Минская область): снижение содержания Ттч-лимфоцитов, увеличение иммунорегуляторного индекса и уровней ЦИК.

2. Средние уровни тиреоидных аутоантител (АТ-ТГ и АТ-ТПО) и частота лиц с очень высокой концентрацией последних были достоверно выше у детей с АИТХ из Гомельской области по сравнению с пациентами из Минской области.

3. Концентрация сывороточных интерлейкина-2 и интерлейкина-6, а также растворимых рецепторов к интерлейкину-2 была значительно выше у больных АИТХ из радиационно неблагоприятных районов.

4. Выявленные различия в состоянии иммунного статуса детей и подростков, больных тиреоидитом Хашимото, проживающих в различных радиологических регионах, могут быть связаны с воздействием радиационного фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mariotti S., Caturegli P., Barbesino G et al. Circulating soluble interleukin-2 receptor concentration in increased in both immunogenic and nonimmunogenic hyperthyroidism. *J of Endocrinological Investigations*. 1991; Vol.14: 777-81.
2. Хмара И.М., Матвейчик Т.В., Астахова Л.Н. и др. Заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом детей Беларуси. *Здравоохранение*. 1996; №2: 15-8.
3. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля. /Под ред. Астаховой Л.Н. Минск; 1996.

4. Nakanishi K., Taniguchi Y., Ohta Y. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinologica (Copenh)*. 1991; Vol.125: 253-8.
5. Воробьев Е.И., Петров Р.В., Покровский В.М. Программа иммунологических обследований в системе массовых медицинских осмотров. *Иммунология*. 1985; №5: 5-7.
6. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. Минск; 1987.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. Минск; 1979.
8. Kroemer G., Wick G. The role of interleukin-2 in autoimmunity. *Immunology Today*. 1989; Vol.10: 246-51.
9. Леонова Т.А. Состояние репродуктивной системы при аутоиммунном тиреоидите у девочек пубертатного возраста, подвергшихся воздействию радиации в связи с Чернобыльской АЭС. Автореф.-дисс....канд.мед.наук. Минск; 1998.
10. Молоствов Г.С. Иммунный статус детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом, аденомой, и раком щитовидной железы, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации. Автореф.дисс....канд.мед.наук. Минск; 1998.
11. Хмара И.М. Аутоиммунный тиреоидит у детей (материалы клинико-лабораторных исследований в РБ 1989-1991г.г. Автореф.дисс... канд.мед.наук. Минск; 1992.
12. Kaye W.A., Adri M.N., Saeldner J.S. et al. Acquired defect of IL-2 production in patients with type 1 diabetes mellitus. *N Eng J. Med*. 1986; Vol.315: 920-4.
13. Kitis G.D., Salmon M., Farr M. et al. Deficient IL-2 production in rheumatoid arthritis: association with active disease and systemic complications. *Clin Exp Immunol*. 1988; Vol.73: 242-949.
14. Selmay K., Nowak Z., Tchorzewsky H. IL-1 and IL-2 production by peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis patients. *J.Neuro. Sci*. 1988; Vol. 85: 67-76.
15. Grau G. et al. Serum Cytokine Changes in Systemic Vasculitis. *Immunology*. 1989; Vol.68: 196-8.
16. Baschar M. et al. Interleukin-2 in Scleroderma: Correlation of Serum Level with Extent of Skin Involvement and Disease Duration. *An. of Internal Medicine*. 1989; Vol.110: 446-50.
17. Cavallo M.G., Pozzili P. & Thorpe R. Cytokines and autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol*. 1994; Vol.96: 1-7.
18. Koukkou E., Panayitidis P., Alevizou-Terzaki V. et al. High levels of serum soluble interleukin-2 receptor in hyperthyroid patients: correlation with serum thyroid hormones and independence from etiology of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol and Metab*. 1991; Vol.73: 771-6.
19. Colvin R.B. et al. Plasma interleukin-2 receptor levels in renal allograft recipients. *Clin. Immunol. Immunopathol*. 1987; Vol.43: 273-80.
20. Reddy M.M. et al. Elevated interleukin-2 receptor levels in serum of human immunodeficiency virus infected populations. *Aids Research and Human Retroviruses*. 1988; Vol.4: 2-5.
21. Rubin L.A. & Nelson D.L. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Annals of Internal Medicine*. 1990; Vol.113: 619-28.
22. Semenzato G. et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with B lymphocytic leukemia. *Blood*. 1987; Vol.70: 396-400.
23. Данилова Л.И. Аутоиммунные болезни щитовидной железы: нейроэндокринные и иммуноцитокинные аспекты патогенеза. Методические рекомендации. Минск; 1999.
24. Hirano T., Matsuba T., Turner M., Miyasaka N., Buchan G., Tang B., Sato K., Shimuzu M., Maini R., Feldmann M., Kishimoto T. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol*. 1988; Vol. 18: 1797-801.
25. Hack C.E., De Groot E.R., Felt-Bersma R.J.F., Nuijens J.H., Strack Van Schijndel R.J.M., Eerenberg-Belmer A.J.M., Thijs L.G., Arden L.A. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*. 1989; Vol.74: 1704-7.
26. Frei K., Leist T.P., Meager A., Gallo P., Leppert D., Zingernagel R.M., Fontana A. Production of B-cell stimulatory factor-2 and interferon-g in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. *J. Exp. Med*. 1988; Vol.168: 449-54.
27. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L and Martino E. Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. // *J. Endocrinol. Invest.*-1993-Vol.16-p.213-218
28. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L., Rago T., Vitti P., Pinchera A. et al. Interleukin-6: a marker of thyroid destructive processes? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1994; Vol.79: 1424-7.
29. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L., Martino E. Interleukin-6 and the thyroid. *Eur. J. Endocrinol*. 1995; Vol.132: 386-93.
30. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantification the antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965; Vol.2; №3: 235-54.