



УДК 616-092:612.017.1:616.441.006.5:616-002:616-097

## ДИСБАЛАНС АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА, УРОВЕНЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТИМУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРАМ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

**В.А. БЕЛОГЛАЗОВ**  
**Ю.Ю. КУЛАГИНА**  
**А.И. ГОРДИЕНКО**

*Крымский государственный  
медицинский университет имени  
С.И. Георгиевского*

*e-mail: biloglazov@mail.ru*

В основе патогенеза диффузного токсического зоба (ДТЗ) лежат аутоиммунные механизмы. Одной из важных причин, способной приводить к формированию таких нарушений при ДТЗ, может быть патологическое действие эндотоксина (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника. В связи с этим, целью данной работы был анализ особенностей клеточного, гуморального, местного антиэндотоксिनowego иммунитета, а также уровней системного воспаления и стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона гипофиза у больных ДТЗ. Доказан дисбаланс клеточного, гуморального и местного антиэндотоксिनowego иммунитета и его влияние на патогенез и течение исследуемой болезни.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндотоксин, антитела, рецепторы, СРБ, стимулирующие антитела к рецептору тиреотропного гормона.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – наиболее распространённое заболевание среди болезней не только щитовидной железы (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции [13, 15, 17].

Этиология ДТЗ не может считаться окончательно выясненной, но в патогенезе этого заболевания ведущая роль, несомненно, принадлежит нарушениям иммунной системы. Во всех современных руководствах ДТЗ описывается в разделах, посвящённых аутоиммунным заболеваниям человека. Механизм нарушения иммунной системы при ДТЗ является актуальным предметом исследований в эндокринологии, иммунологии и других медико-биологических дисциплинах [13, 14].

В многочисленных исследованиях при ДТЗ выявляют дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и увеличение количества активированных поликлональных В – лимфоцитов и плазматических клеток, синтезирующих широкий спектр аутоантител [13, 14, 15].

С позиций поиска одного из интегральных механизмов дисбаланса иммунитета при ДТЗ наше внимание привлёк эндотоксин (ЭТ) грамнегативной флоры (ГФ) кишечника. Известно, что ЭТ является классическим поликлональным активатором В-лимфоцитов и представляет собой липополисахарид (ЛПС) – основной структурный компонент внешней мембраны ГФ [11, 12].

Какие возможные источники чрезмерного ЭТ воздействия на организм у больных ДТЗ. Первый источник – ГФ ротовой полости, связанный с развитием хронического пародонтита (ХП), частота которого у больных ДТЗ достигает 83% [5]. Современными исследованиями доказано, что важными этиологическими факторами развития ХП является дисбиоз ротовой полости, который проявляется сменой симбиотической флоры на патогенную. Первый такой комплекс, связанный с развитием ХП является так называемый “оранжевый комплекс”, состоящим из грамотрицательных анаэробных биологических бактерий, таких как *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*., на смену которому по мере прогрессирования ХП приходят микроорганизмы являющиеся основными этиологическими факторами развития ХП (“красный комплекс”), среди которых особое место занимают *Porphyromonas. Gingivalis* (Pg) [16]. В настоящее время ХП связывают повышенным риском коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, ревматоидным артритом, остеопорозом и респираторной патологией. Поступление ЭТ при самообновлении пула Pg из полости рта в системный кровоток имеет свою особенность, состоящую в возможности длительной рециркуляции и воздействия на иммунные клетки, находящиеся в ткани ЩЖ, минуя естественный биологический фильтр для ЭТ – печень [22].

Важнейшим источником ЭТ является ГФ кишечника. Необходимо отметить, что даже в физиологических условиях около 6% крови минует печеночный барьер за счет порто-кавальных анастомозов. Этим и объясняется существование физиологической эндотоксинемии до 1,0 нг/мл. При этом главным регулятором транлокации ЭТ из кишечника в системный кровоток считается симпатoadреналовая система, активность которой определяет величину сброса крови по порто – кавальным анастомозам [4, 11, 12]. Учитывая гиперактивацию симпатoadреналовой системы под действием тиреотоксикоза, логично предположить чрезмерное поступление кишечного ЭТ в кровь минуя печень [15,



17, 21]. При исследовании микрофлоры толстого кишечника у больных ДТЗ наблюдается снижение популяционного уровня и коэффициента количественного доминирования у бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, то есть основных представителей автохтонной облигатной микрофлоры кишечника, которая формирует колонизационную резистентность слизистой оболочки толстой кишки. Такие изменения способствуют контаминации полости толстой кишки патогенными (гемолитическими) эшерихиями, условно патогенными энтеробактериями (цитробактером, энтеробактером, гафниями), стафилококками и дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые в полости толстой кишки достигают высокого популяционного уровня [7]. Нарушение состава нормальной микрофлоры толстого кишечника у больных ДТЗ также является одним из условий для проявления патологического действия ЭТ.

Одним из важных гуморальных факторов, принимающих непосредственное участие в нейтрализации и клиренсе ЭТ, являются антиэндотоксиновые антитела. По содержанию антиэндотоксиновых антител разных классов в крови и слюне можно судить, с одной стороны, об интенсивности поступления ЛПС во внутренние среды организма, а с другой – о способности иммунной системы организма формировать адекватный гуморальный иммунный ответ на антигены гликолипидной природы и тем самым обеспечивать их эффективное связывание и элиминацию [3, 4].

Взаимодействие ЭТ с рецепторами на поверхности клеток является важнейшим фактором, который и определяет результирующий эффект его действия на клеточном уровне. Моноциты и нейтрофилы экспрессируют на своей поверхности основные рецепторы к ЭТ, среди которых можно отметить CD14 рецептор,  $\beta_2$  - интегриновые рецепторы (CD11/CD18), скавенджер – рецепторы и др. [9,10,15].

В настоящее время механизмы патогенетического влияния ЭТ на течение ДТЗ и состояние антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у данной категории больных достаточно не изучены. В связи с этим **целью данной** работы явилось изучение влияния иммунных субтипов гуморального антиэндотоксинового ответа на ЭТ на клеточный АЭИ, системное воспаление и уровень стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона у больных ДТЗ.

**Материалы и методы.** Обследована группа из 87 больных ДТЗ в возрастном диапазоне от 22 до 68 лет, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополь. Из них женщин – 70 человек (80 %), мужчин – 17 человек (20 %). Диагноз ДТЗ устанавливали на основании клинических данных, изучения тиреоидного статуса по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), с определением свободных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> в сыворотке крови, иммунологических параметров, отражающих состояние гуморального звена неспецифического иммунитета (антитела к тиреопероксидазе (ТПО), стимулирующие антитела к рецептору ТТГ (TSAb)), УЗИ ЩЖ с определением её объёма и оценкой эхоструктуры ткани. Критерием включения в исследование был тиреотоксикоз в результате ДТЗ. Критериями исключения – узловой токсический зоб и тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита и другие состояния, ассоциирующиеся с тиреотоксикозом без гипертиреозидизма [6,8,19,20].

Для достижения поставленной цели данной работы у всех больных ДТЗ определялись уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG), секреторного антиэндотоксинового иммуноглобулина А (Анти-ЭТ-sIgA) в ротовой жидкости, уровни экспрессии ЭТ связывающих рецепторов (CD14 и ЛПС-FITC) на моноцитах и гранулоцитах периферической крови, а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и TSAb.

Содержание антиэндотоксиновых антител, СРБ и TSAb определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [1, 2, 3, 9]. В качестве антигена использовали ЭТ грамотрицательной энтеробактерии *Escherichia coli* K30 (O9:K30:P12), выделенный из бактериальной биомассы методом водно-фенольной экстракции и дополнительно очищенный от примесей РНК обработкой цитавлоном («Seriva», Германия).

Экспрессию рецепторов к ЭТ на мембранах поли- и моноклеарных лейкоцитов изучали с помощью двухцветного иммунофлуоресцентного анализа методом проточной лазерной цитофлуориметрии, используя в качестве лиганда конъюгат ЛПС *E. coli* K 235 с флуоресцеинизотиоцианатом по методике, разработанной в лаборатории клинической иммунологии Крымского государственного медицинского университета [10] и моноклональных антител к CD 14 дифференцировочному антигену фирмы DakoCytomation, Denmark A/S. Использовали проточный цитофлуориметр PAS III и программное обеспечение PartecFloMax. Уровень экспрессии ЭТ-связывающих рецепторов на каждом типе клеток выражали в условных единицах флуоресценции, которые определяли на проточном цитометре с помощью функции Fit Gauss Peak, встроенную в программу Peak analysis при анализе не менее 10 тысяч клеток.

В предыдущих исследованиях, изучая уровень антиэндотоксиновых антител у здоровых доноров АР Крым, было установлено, что у 30% доноров имеется высокий, у 30% – низкий, у 40% – средний уровень анти-ЭТ-IgG [3]. Учитывая эти исследования, обследованные нами больные ДТЗ в зависимости от степени антительного ответа на ЭТ были разделены на 3 клинические группы: в первую



группу – антительных гипореспондеров вошло 21 человек, имеющих низкий уровень анти-ЭТ-IgG ( $<M \pm \sigma$ ); вторую группу – антительных гиперреспондеров составили 10 больных ДТЗ, у которых концентрация анти-ЭТ-IgG в крови превышала  $M \pm \sigma$ ; третью группа составили 56 больных ДТЗ – антительных нормореспондеров, имеющих уровень анти-ЭТ-IgG в пределах  $M \pm \sigma$ .

Для сравнительного анализа полученных результатов обследована 30 здоровых доноров (контрольная группа), достоверно не отличающихся от клинических групп ДТЗ по половому и возрастному распределению.

Статистические расчеты производились с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ТОВ «Альфа», г. Донецк.

**Результаты и их обсуждение.** Данные изучения системного, мукозального гуморального и клеточного антиэндотоксинового иммунитета, уровня системного воспаления и TSAb у больных ДТЗ в зависимости от антительного ответа на ЭТ представлены в таблице.

Таблица

**Антиэндотоксиновый иммунитет, системное воспаление и антитела к рецепторам тиреотропного гормона у больных ДТЗ в зависимости от степени антительного ответа на ЭТ.**

Показатель	Стат. показ-ль	Контрольная группа n=30	1 группа антительные гипореспондеры n=21	2 группа антительные гиперреспондеры n=10	3 группа антительные нормореспондеры n=56
анти-ЭТ-IgA ед. опт. пл.	Me (25%-75%)	0,13 (0,12-0,3)	0,09 (0,05-0,09) p < 0,05 p <sub>1-2</sub> < 0,01	0,17 (0,14-0,19) p < 0,05 p <sub>2-3</sub> < 0,05	0,1 (0,09-0,19) p = 0,08
анти-ЭТ-IgM ед. опт. пл.	Me (25%-75%)	0,18 (0,07-0,26)	0,05 (0,05-0,07) p < 0,05 p <sub>1-2</sub> < 0,05	0,12 (0,1-0,13) p = 0,09	0,08 (0,06-0,1) p > 0,05
анти-ЭТ-IgG ед. опт. пл.	M ± m	0,4 ± 0,07	0,19 ± 0,02 p < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01 r = -0,73 (p < 0,01) r <sub>1</sub> = -0,8 (p < 0,05)	0,65 ± 0,09 p < 0,05	0,5 ± 0,02 p = 0,07
анти-ЭТ-sIgA ед. опт. пл.	M ± m	0,04 ± 0,008	0,02 ± 0,001 p < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01	0,05 ± 0,004 p > 0,05	0,04 ± 0,003 p > 0,05
CD14 мон., усл.ед.флуор.	M ± m	18,6 ± 1,23	25,26 ± 1,8 p < 0,05 p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 r = 0,84 (p < 0,01) r <sub>1</sub> = 0,4 (p < 0,01)	19,04 ± 0,6 p > 0,05	17,85 ± 0,9 p > 0,05
CD14 гран., усл.ед.флуор.	M ± m	0,7 ± 0,07	0,8 ± 0,02 p > 0,05	0,7 ± 0,03 p > 0,05	0,8 ± 0,01 p > 0,05
LPS-Fits мон., усл. ед. флуор.	M ± m	1,7 ± 0,08	2,4 ± 0,04 p < 0,05 p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01 r = 0,68 (p < 0,05) r <sub>1</sub> = 0,56 (p < 0,01)	1,8 ± 0,09 p > 0,05	1,75 ± 0,07 p > 0,05
LPS-Fits гран., усл. ед. флуор.	M ± m	1,14 ± 0,05	1,17 ± 0,04 p = 0,08	1,15 ± 0,11 p = 0,07	1,16 ± 0,03 p > 0,05
СРБ, Мкг/мл	M ± m	1,51 ± 0,5	4,6 ± 0,8 p < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01	3,2 ± 0,3 p < 0,01	3,6 ± 0,62 p < 0,01
TSAb, МЕ/л	M ± m	1,43 ± 0,04	35,8 ± 2,5 p < 0,01 p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01	16,5 ± 4,4 p < 0,01	14,87 ± 3,5 p < 0,01

Примечание: p – достоверность различий с нормой; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 2 группами; p<sub>1-3</sub> – достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 3 группами; p<sub>2-3</sub> – достоверность различий между соответствующим показателем 2 и 3 группами; r – коэффициент корреляции показателя с уровнем СРБ; r<sub>1</sub> – коэффициент корреляции показателя с уровнем TSAb; n – количество обследуемых.

Из данных, представленных в таблице видно, что уровни всех антиэндотоксиновых антител в периферической крови и секреторного анти-ЭТ-sIgA при ДТЗ в 1 группе гипореспондеров были до-



стоверно ниже, чем аналогичные показатели в группе контроля. В этой же группе уровень CD14+ и LPS-Fits рецепторов на моноцитах, С-реактивного белка и TSAb, наоборот, были достоверно выше группы здоровых доноров. При этом было выявлено существование достоверной отрицательной корреляционной связи между уровнем анти-ЭТ-IgG и концентрацией в крови СРБ и TSAb. Кроме этого, было выявлено существование положительной корреляционной связи между экспрессией ЭТ связывающих рецепторов на моноцитах с одной стороны и уровнем СРБ и TSAb, с другой. Следовательно, нарушение гуморального антительного барьера на уровне слизистых оболочек (анти – ЭТ – sIgA) и в кровотоке (анти – ЭТ – IgG) в 1 группе больных ДТЗ ассоциируется с активацией ЭТ связывающих рецепторов на моноцитах (CD14+ и LPS – Fits) и наибольшими показателями системного воспаления (СРБ) и TSAb.

Как следует из данных приведенных в таблице во 2 группе больных ДТЗ гиперреспондеров и в 3 группе нормореспондеров по антительному ответу на ЭТ содержание в периферической крови анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-sIgA не отличалось от нормы, в то время как во 2 группе уровень анти-ЭТ-IgA был выше референсного диапазона нормы и больных 3 группы ( $p < 0,05$ ). Уровень экспрессии антиэндотоксиновых рецепторов на моноцитах и гранулоцитах в этих группах не отличался от соответствующих показателей в группе контроля. По уровню СРБ и TSAb в группах гипер – и нормореспондерного антительного ответа на ЭТ данные показатели были достоверно ниже соответствующих показателей 1 клинической группы, но выше диапазона контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, в результате наших исследований показана ЭТ зависимая активация клеток моноцитарного ряда у больных ДТЗ в группе гипореспондеров, о чем свидетельствует повышение экспрессии ЭТ рецепторов на моноцитах. Решающее значение в распознавании ЭТ играют CD 14 рецепторы на макрофагальных клетках, которые, не имея внутрицитоплазматического домена, передают сигнал TLR, преимущественно TLR4 типа, последние играют чрезвычайно важную роль во врожденном и приобретенном иммунитете. Взаимодействие TLR и их лигандов инициирует активацию сигнальных путей, что приводит к активации генов ответственных за развитие провоспалительных реакций, таких как ген ФНО $\alpha$ , интерлейкины 1,6,12, NF $\kappa$ B и других [18, 23, 24].

LPS – Fitc комплекс, позволяет охарактеризовать другие типы рецепторных структур на клетках, которые осуществляют рецепцию ЭТ. К таким рецепторам могут быть отнесены так называемые скавенджер рецепторы CD11 a,b,c/CD18, лектинподобные рецепторы, HSC70, HSP90 $\alpha$ , CXCR4, GDF5 и другие. В условиях нормы, данные рецепторы могут выполнять функции нейтрализации ЭТ. В условиях патологии, данные рецепторы могут вместе с CD14 рецепторами приводить к активации NF –  $\kappa$ B и потенцировать ЭТ индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и др. [23]. Наиболее выражена ЭТ активация мононуклеарных фагоцитов у больных ДТЗ с гипореспондерным антительным ответом на ЭТ, что сопровождается более высоким уровнем системного субклинического воспаления и антител TSAb.

Наиболее выраженный дисбаланс гуморального и клеточного иммунитета у больных ДТЗ в 1 группе с гипореспондерным антительным ответом на ЭТ, ассоциированный с наибольшими показателями системного воспаления и стимулирующих антител к рецептору тиретропного гормона, позволяет предположить особую роль ЭТ в патогенезе ДТЗ именно у данной категории больных.

#### **Выводы:**

1. В группе больных ДТЗ с гипореспондерным антительным ответом на ЭТ (по уровню анти-ЭТ-IgG) выявлен дисбаланс гуморального АЭИ, который проявлялся в снижении концентрации всех антиэндотоксиновых антител в периферической крови и секреторного анти – ЭТ-sIgA в ротовой жидкости по сравнению с соответствующими показателями группы контроля. Кроме этого, в 1 группе антительных ЭТ гипореспондеров зарегистрированы более низкие показатели секреторного анти-ЭТ-sIgA, чем в 2 и 3 группах больных ДТЗ и анти – ЭТ – IgM по сравнению с группой антительных гиперреспондеров.

2. Гипореспондерный антительный ответ на ЭТ в 1 группе больных ДТЗ ассоциировался с повышением экспрессии ЭТ рецепторов (CD14+ и LPS-Fits) на моноцитах периферической крови, с более высоким уровнем системного воспаления (по уровню СРБ) и стимулирующих антител к рецептору тиретропного гормона, чем у здоровых доноров и в группах больных с гипер – и нормореспондерным ответом на ЭТ.

3. При ДТЗ в 1 группе антительных гипореспондеров на ЭТ выявлено существование достоверной отрицательной корреляционной связи между уровнем анти – ЭТ – IgG и концентрацией в крови СРБ и TSAb, а также положительной корреляционной связи между уровнем экспрессии ЭТ связывающих рецепторов на моноцитах и концентрацией в крови СРБ и TSAb, что указывает на особую роль дисбаланса клеточного и гуморального антиэндотоксинового иммунитета в патогенезе аутоиммунного и системного воспаления при данном иммунологическом субтипе.



4. У больных ДТЗ с гиперреспондерным антительным ответом на ЭТ кроме повышения анти-ЭТ-IgG выявлено более высокую концентрацию в периферической крови анти – ЭТ – IgA по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группы и у больных ДТЗ в 3 группе с нормореспондерным ответом на ЭТ ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Уровень экспрессии ЭТ рецепторов на моноцитах и гранулоцитах у больных 2 и 3 групп не выходил за пределы диапазона нормы в то время как содержание СРБ и TSAb было достоверно выше, чем в контрольной группе, но ниже, чем в группе гипореспондеров ( $p < 0,01$  в обоих случаях).

### Литература

1. Гордиенко А. И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксического секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // Таврический медико-биолог. вестник. - 2009. - 12. - № 3(47). - С. 82 – 89.
2. Гордиенко А. И. Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуноферментного анализа / А.И. Гордиенко // Укр. біохім. журн. - 2004. - Т. 76, №6. - С. 130 – 135.
3. Гордиенко А. И. Уровни естественных антител к липополисахаридам энтеробактерий у постоянных доноров республики Крым / А.И. Гордиенко, А.И. Бакова, Н.В. Химич, В.А. Белоглазов // Імунологія та алергологія. - 2003. - №4. - С. 31 – 36.
4. Дранник Г. Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, А.Г. Дранник // Киев. - 2009. - № 1. - С. 28 – 32.
5. Зангиева М. Э. Частота заболеваний пародонта и биохимические показатели смешанной слюны у больных диффузным токсическим зобом. V Международная студенческая электронная научная конференция «Студенческий научный форум». 15 февраля – 31 марта 2013 года. <http://www.scienceforum.ru/2013/211/3216>.
6. Колода Д. Е. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса / Д.Е. Колода, В.В.Фадеев // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51. - №2. - С. 8 – 13.
7. Маковійчук А. А. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на дифузний токсичний зоб / Маковійчук А.А. // Буковинський медичний вісник. - 2002. - Т. 6, № 3. - С. 61 – 65.
8. Мостовой Ю. М. Современные классификации и стандарты лечения распространённых заболеваний внутренних органов. - Винница. - 2008. - 127 с.
9. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. Друк. Патент. 70193 А Україна, МКІ 7 А61К31/01, Заявл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. №9. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О.
10. Сульская Ю.В. Экспрессия эндотоксинсвязывающих рецепторов различных типов на моноцитах и гранулоцитах периферической крови у больных сахарным диабетом 2-го типа/ Ю.В. Сульская, В.А. Белоглазов, А.И. Гордиенко, А.А. Бакова // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2010 - С. 78-81.
11. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление / М.Ю. Яковлев // Дерматовенерология. - 2011. - С. 99-110.
12. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории в физиологии и патологии человека/М.Ю. Яковлев// Физиология человека. - 2003. - №4. - С. 154-164.
13. Brent G.A. Clinical practice. Graves' disease / G.A. Brent // N. Engl. J. Med. - 2008. - № 358 (24):2. - P. 594 – 605.
14. Gleicher N. "Does the immune system induce labor? Lessons from preterm deliveries in women with autoimmune diseases" / Gleicher N. // Clin Rev Allergy Immunol. - 2010. - № 39 (3). - P. 194 – 206.
15. Graves' disease. U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/graves/Graves.pdf>. Accessed April 19. - 2011.
16. Hajishengallis G. Complement and dysbiosis in periodontal disease//Hajishengallis G., Lambris J.D.// Immunobiology. - 2012. - Vol. 217 (11). - P. 1111 – 1116.
17. Iglesias P., Dévora O. "Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome" // Clin. Endocrinol. (Oxf) 2009. - 72 (4). - P. 551 – 557.
18. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors/ Kawai T., Akira S. // Nature immunology 11: 2010. - P. 373 – 384.
19. Leshskk J.J. Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins // Am. J. Clin. Pathol. - 2013. - Vol. 139 (2). - P. 192-200.
20. Manash P. Baruah. Significant role of serum CRP in differentiating inflammatory from non-inflammatory causes of thyrotoxicosis / Manash P. Baruah, Bhaskar Bhattacharya // Indian J Endocr Metab 2012. - № 16. - № 976 – 981.
21. Nayak B. (2006) Thyrotoxicosis and Thyroid Storm / B. Nayak, K. Burman // Endocrinol Metab Clin N Am. - 2006. - Vol. 35 (2). - P. 663 – 686.
22. Otomo-Corgel J. State of the science: chronic periodontitis and systemic health//Otomo-Corgel J., Pucher J.J., Rethman M.P., Reynolds M.A. J Evid Based Dent Pract. -2012. - Vol. 12 (3 Suppl). - P. 20 – 28.
23. Rossol M. et al. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt Dyeet al. // Crit Rev Immunol. - 2011. - Vol. 31(5). - P. 379 – 446.
24. Taro Kawai. Toll-like receptor downstream signaling / Taro Kawai // Arthritis Res Ther. - 2005. - Vol. 37, №7. - P. 12-19.



## **IMBALANCE OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY, LEVEL OF A SYSTEM INFLAMMATION AND STIMULATING ANTIBODIES TO RECEPTORS OF A THYROID – STIMULATING HORMONE IN THE PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE**

**V.A. BELOGLAZOV  
U.U. KULAGINA  
A.I. GORDIENKO**

*Crimean State Medical  
University named by S.I. Georgievskiy*

*e-mail: biloglazov@mail.ru*

The basis of Graves' disease pathogenesis is autoimmune mechanisms. One of the most important factors, leading to the impairments in Graves' disease, may be pathological effect of endotoxin of the gram-negative flora of intestines. Due to this data the aim of this work was analysis features of cellular, humoral immunity in the patients with Graves' disease and levels of secretory antiendotoxin antibody A. It was prove the imbalance of cellular, humoral and local antiendotoxin immunity and its influence on pathogenesis and the course of a studied illness.

Key words: diffuse toxic goiter, endotoxin, antibodies, receptors, CRP, stimulating antibodies to receptors of a thyroid-stimulating hormone.