

Система фактора некроза опухолей α в патогенезе аутоиммунного сахарного диабета

*Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Рязанцева Н.В.,
Ворожцова И.Н., Новицкий В.В.*

The system of tumor necrosis factor α in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus

*Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Lazarenko F.E., Ryazantseva N.V.,
Vorozhtsova I.N., Novitsky V.V.*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э. и др.

Проведена оценка состояния системы фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor alpha (TNF α)) при аутоиммунном диабете. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом типа 1 манифестного течения выражено угнетение продукции растворимой формы рецептора к TNF α на фоне увеличения количества лимфоцитов, несущих мембраноассоциированные рецепторы к TNF α , по сравнению с больными латентным аутоиммунным диабетом взрослых.

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунокомпетентные клетки, фактор некроза опухолей альфа.

The aim of this study was to evaluate the impact of TNF α and their receptor in autoimmune diabetes. It was found the most pronounced inhibition of production of soluble forms of the receptor for TNF α in the background of an increased number of lymphocytes bearing membrane-associated receptors for TNF α in patients with manifested variant of diabetes type 1, compared to patients with latent autoimmune diabetes of adults.

Key words: diabetes mellitus, immune cells, tumor necrosis factor alpha.

УДК 616.379-008.64-092:616-006-002.4

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к одной из самых распространенных эндокринопатий. Исследования последних лет указывают на гетерогенность этого заболевания, различное течение и исход патологического процесса [4, 14, 20]. К настоящему времени накоплены клинические и экспериментальные данные, раскрывающие механизмы различных форм СД [3, 5, 6, 13, 24]. Известно, что в основе сахарного диабета типа 1 (СД-1) и латентного аутоиммунного диабета взрослых (latent autoimmune diabetes in adults (LADA)) лежит воспаление, которое носит аутоиммунный характер и ведет к гибели β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [24, 25, 28]. Вместе с тем недостаточно изученными остаются

причины разной скорости деструкции клеток поджелудочной железы при аутоиммунном диабете.

Ключевую роль в иммунопатогенезе аутоиммунного СД играют цитокины [1, 3, 6, 24]. К их числу относится фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α (TNF α)). В физиологических условиях TNF α проявляет себя как иммунорегулятор, участвует в процессах пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, влияет на апоптоз клеток и стимулирует выработку различных цитокинов [25, 26, 28].

На сегодняшний день накоплен ряд данных, касающихся исследования действия TNF α на изолированные клетки островков Лангерганса *in vitro*. Показано, что TNF α является цитокином, индуцирующим апоптоз инсулинпродуцирующих клеток [9, 10].

Наиболее выражена гибель β -клеток поджелудочной железы при совместном действии TNF α с интерлейкином-1 (IL-1) и интерфероном- γ (IFN- γ). Этот эффект опосредуется цитокининдуцированным снижением экспрессии генов, участвующих в поддержании роста и регенерации β -клеток поджелудочной железы [22, 23].

Исследованию уровня продукции TNF α мононуклеарными лейкоцитами крови и состояния его рецепторного аппарата при различных вариантах СД аутоиммунного генеза посвящено небольшое количество работ, в которых показано, что у многих больных СД-1 повышен уровень TNF α в сыворотке крови [15, 16]. При этом установлено, что концентрация TNF α в сыворотке крови резко возрастает на начальных стадиях СД-1, а также при образовании микроангиопатий [7, 8, 12].

Проведение сигнала от TNF α в клетки-мишени осуществляется через рецепторы (TNF-R), которые представлены как мембраносвязанными, так и растворимыми формами. Результаты исследований свидетельствуют о важной роли взаимодействий рецепторов к TNF α со специфическими лигандами в регуляции функционирования иммунокомпетентных клеток и инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы [17, 21]. Целесообразность более подробного рассмотрения вопросов участия системы TNF α в патогенезе аутоиммунного СД обусловлена необходимостью понимания причин различного клинического течения отдельных вариантов аутоиммунного диабета, а следовательно, и разработкой терапевтической стратегии.

Цель настоящего исследования — оценка состояния системы TNF α при диабете аутоиммунного генеза (сахарном диабете типа 1, латентном аутоиммунном диабете взрослых).

Материал и методы

Обследованы пациенты в возрасте от 18 до 45 лет с сахарным диабетом типа 1 (13 человек, средний возраст $34,6 \pm 2,0$ года), типа 2 (СД-2) (47 человек, средний возраст $42,9 \pm 1,1$ года). Из группы пациентов с СД типа 2 были выделены больные с LADA (10 человек, средний возраст $39,7 \pm 9,0$ года) при наличии положительного титра двух видов аутоантител

(определяли содержание аутоантител к инсулину (IAA), к островковым клеткам (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD)) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Biomerika, США). Все группы с СД были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина и по стажу заболевания (до 5 лет). У всех пациентов либо отсутствовали сосудистые осложнения, либо их выраженность не превышала I степень. Выборка обследованных формировалась с учетом поставленной цели — изучение первичных иммунологических дефектов, ключевых для реализации органоспецифических аутоиммунных процессов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров (средний возраст $45,3 \pm 5,6$ года).

Исследование соответствовало требованиям локального этического комитета Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие.

Исследовали стабилизированную гепарином (25 Ед/мл) венозную кровь, взятую утром до приема пищи. Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) ($\rho = 1,077$ г/см³). Клетки культивировали в течение 18 ч при температуре 37 °С и 5% CO₂ в полной питательной среде (90% RPMI-1640 (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот», Россия)). Продукцию мононуклеарными лейкоцитами TNF α и sTNF α -R1 оценивали в супернатантах клеточных культур с помощью ИФА согласно инструкциям фирм-производителей тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), BenderMedSystems (Австрия) соответственно).

Количество клеток крови, несущих мембраносвязанный рецептор фактора некроза опухолей первого

типа (TNF-R1), оценивали методом проточной лазерной цитометрии на цитометре Epics XL (Beckman Coulter, США) с использованием меченых моноклональных антител (МКАТ) к TNF-R1 (CD20 α). После культивирования клетки отмывали фосфатным буфером (рН 7,2) и окрашивали стандартными МКАТ к TNF-R1, мечеными FITC (Immunotech, Франция), в объеме 10 мкл. Анализ проводили на основе определения малого углового светорассеяния (FSC), характеризующего размер клетки, и бокового светорассеяния (SSC), характеризующего цитоплазматические, а также мембранные особенности клетки. Наряду с этим анализировали параметры зеленой (FITC — 530 нм) флуоресценции на FL1-канале.

Проверку нормальности распределения показателей проводили при помощи критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки достоверности различий выборок использовали критерии Краскала—Уоллиса (для независимых выборок), для попарного сравнения групп — критерий Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Рассчитывали медиану Me и верхний (75%-й) и нижний (25%-й) квартили Q_1 — Q_3 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что продукция TNF α мононуклеарными лейкоцитами крови у пациентов с сахарным диабетом (диабет типа 1, типа 2, LADA) была сопоставима с таковой у здоровых лиц (таблица).

При определении концентрации растворимой формы рецептора типа 1 к TNF α установлено, что у пациентов с рассматриваемыми вариантами диабета его содержание существенно снижено по отношению к контрольной группе. Наименьшая концентрация sTNF α -R1 зафиксирована в группе пациентов, страдающих СД-1 манифестного течения. Значение данного показателя в группе больных СД-1 было также достоверно снижено по сравнению с группой пациентов с LADA.

В ходе исследования, проведенного с помощью проточной лазерной цитометрии, установлено, что количество TNF-R1⁺-клеток у пациентов, страдающих сахарным диабетом, было выше, чем у здоровых доноров. У больных СД-1 зарегистрировано наибольшее количество TNF-R1⁺-лимфоцитов. В группе пациентов с LADA данный показатель был достоверно ниже, чем в группе больных с СД-1.

Количество лимфоцитов, экспрессирующих TNF-рецептор типа 1, содержание TNF α и растворимой формы TNF-рецептора типа 1 в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом (Me (Q_1 — Q_3))

Показатель	Здоровые доноры	Пациенты с сахарным диабетом		
		СД типа 1	LADA	СД типа 2
TNF α , пг/мл	25,00 (0,00—90,00)	20,62 (19,34—31,66) $p_1 > 0,05$	20,98 (17,52—25,27) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	24,18 (18,34—34,86) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
sTNF α -R1, пг/мл	2 670,00 (1470,00—4160,00)	127,17 (123,03—135,44) $p_1 < 0,05$	133,35 (129,10—150,01) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	135,44 (129,10—150,04) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Количество клеток, несущих рецепторы к TNF α , %	10,20 (7,79—13,00)	75,77 (73,85—76,13) $p_1 < 0,05$	28,90 (27,43—30,12) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	59,18 (56,78—60,05) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание. p_1 — достоверность различий по сравнению со значениями показателей у здоровых доноров; p_2 — по сравнению со значениями показателей у пациентов с сахарным диабетом типа 1; p_3 — по сравнению со значениями показателей у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых.

Являясь типичным провоспалительным цитокином, играющим ключевую роль в регуляции интенсивности воспаления и эффективности иммунной защиты, TNF α относится к маркерам неспецифического генерализованного воспаления. Он обладает многочисленными иммуномодулирующими эффектами, которые имеют фундаментальное значение в патогенезе аутоиммунного воспаления. В настоящее время существуют данные о том, что TNF α обладает способностью стимулировать пролиферацию аутореактивных лимфоцитов различных классов, вызывать aberrантную экспрессию молекул адгезии и антигенов гистосовместимости II класса на поверхности панкреатических клеток, что может приводить к нарушению процессов распознавания антигенов и способствовать развитию аутоиммунного инсулита [26, 28]. Кроме того, одним из ключевых биологических свойств TNF α является его участие в рецепторном пути апоптоза иммунокомпетентных клеток [9, 10].

Известно, что важным регулятором цитокиновой активности является sTNF α -R1, представляющий собой внеклеточный домен мембраноассоциированного TNF α -рецептора [19]. В норме содержание растворимого рецептора к TNF α до 100 раз превосходит уровень самого TNF α . Установлена его способность препятствовать взаимодействию TNF α с мембранными рецепторами, что ограничивает цитотоксическое влияние цитокина на клетки [29].

Биологическая роль sTNF α -R1 состоит в его способности выступать антагонистом (или ингибитором) TNF α , напрямую блокируя действие цитокина или конкурируя за связывание с мембранными рецепторами [2]. Основываясь на полученных в ходе настоящего исследования данных, можно предположить, что угнетение продукции растворимой формы рецептора к TNF α приводит к увеличению концентрации воздействующего на клетки-мишени (к числу которых относятся лимфоциты) TNF α , несмотря на то что продукция самого цитокина не увеличивается. Формирование комплексов TNF α — sTNF α -R1 при сниженной концентрации последних в циркуляции может приводить к усилению активности и пролонгированию действия цитокина [18].

Считается, что TNF α , мембранная и растворимая формы TNF α -рецептора составляют единую биологи-

ческую систему, функциональная активность которой зависит от концентрации и скорости клиренса ее компонентов [11]. Вероятно, возросшее по сравнению со здоровыми донорами количество TNF-R1⁺-клеток у пациентов с диабетом, обнаруженное в проведенном исследовании с применением проточной лазерной цитометрии, является результатом дисбаланса между продукцией TNF α и синтезом sTNF α -R1. Исследования показывают, что высвобождение TNF-R1 с клеточных мембран за счет ферментативного расщепления индуцирует непосредственно TNF α [19].

Максимально высокое содержание лимфоцитов, несущих рецепторы к TNF α , обнаружено при СД-1. Также установлено достоверное снижение концентрации sTNF α -R1 в группе пациентов с СД-1 по сравнению с больными LADA. Эти данные отражают различия в механизмах развития аутоиммунного диабета типа 1 и латентного аутоиммунного диабета взрослых. Более выраженный характер изменений рецептирующих показателей при диабете типа 1, чем в случае LADA, по-видимому, вносит вклад в скорость развития аутоиммунного процесса. Ведь, как известно, СД-1 характеризуется быстрой деструкцией β -клеток поджелудочной железы, в то время как при LADA наблюдается более медленное повреждение инсулин-продуцирующей паренхимы.

Изменения в системе TNF α при сахарном диабете можно объяснить с двух позиций. Во-первых, они могут быть следствием метаболических нарушений (дисгликемия, дислипидемия) при СД и, соответственно, «метаболическим иммунодефицитом», при котором для поддержания нормального иммунного ответа необходимо повышение интегральных показателей функциональных свойств мононуклеарных лейкоцитов за счет повышения продукции TNF α , увеличения количества клеток, экспрессирующих TNF-R1, снижения шеддинга рецепторов к TNF α . В этом случае максимальные изменения в системе TNF α наблюдались бы в группе с СД-2, при котором метаболические нарушения выражены сильнее, чем при СД-1. Но, учитывая особенности выборки (небольшой стаж диабета, отсутствие выраженных диабетических микро- и макроангиопатий), данный вариант менее вероятен. Вторая гипотеза (более вероятная) состоит в том, что нарушения в системе TNF α (максимально выраженные

при СД-1 манифестного течения) являются первичными, генетически детерминированными и наряду с другими механизмами обуславливают иммунопатогенез аутоиммунного СД [22, 23].

Заключение

Полученные результаты определяют несомненный интерес к дальнейшему изучению роли системы TNF α : детализация механизмов влияния TNF α на развитие и течение аутоиммунного сахарного диабета может служить основой для разработки новых подходов терапевтического воздействия на процессы аутоиммунного инсулита.

Исследования выполнены при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. (проект «Разработка технологической платформы молекулярной диагностики и лечения социально значимых заболеваний и подготовка на ее основе научно-исследовательских кадров для молекулярной медицины», ГК № 02.740.11.0311), Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (проект «Молекулярные механизмы цитокинопосредованной дисрегуляции апоптоза лимфоцитов при поляризации иммунного ответа по Th1- или Th2-пути», ГК № 02.120.11.3842-МД).

Литература

1. Кравец Е.Б., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э. и др. Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуоинтервенции // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 1. С. 76—83.
2. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение // Науч.-практ. ревматология. 2005. № 2. С. 43—46.
3. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С. и др. Особенности базальной и стимулированной секреции интерлейкинов-2 и -4 мононуклеарами крови при аутоиммунном диабете // Сиб. мед. журн. 2010. Т. 25, № 1. С. 41—44.
4. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 54, № 2. С. 1—7.
5. Atkinson M.A., Gianani R. The pancreas in human type 1 diabetes: providing new answers to age-old questions // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2009. V. 16, № 4. P. 279—285.
6. Ban L., Zhang J., Wang L. Selective death of autoreactive T

- cells in human diabetes by TNF or TNF receptor 2 agonism // The National Acad. of Scien. 2008. V. 105, № 36. P. 13644—13649.
7. Ben-Mahmud B.M., Chan W.H., Abdulhad R.M. et al. Clinical validation of a link between TNF-alpha and the glycosylation enzyme core 2 GlcNAc-T and the relationship of this link to diabetic retinopathy // Diabetologia. 2006. V. 49, № 9. P. 2185—2191.
8. Ben-Mahmud B.M., Mann G.E., Datti A. et al. Tumor necrosis factor-alpha in diabetic plasma increases the activity of core 2 GlcNAc-T and adherence of human leukocytes to retinal endothelial cells: significance of core 2 GlcNAc-T in diabetic retinopathy // Diabetes. 2004. V. 53, № 11. P. 2968—2976.
9. Bruun C., Heding P.E., Ronn S.G. et al. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signalling-3 on tumor necrosis factor-alpha induced signalling in pancreatic beta cells // Diabetologia. 2005. V. 48. P. 181—188.
10. Bruun C., Heding P.E., Ronn S.G. Suppressor of cytokine signalling-3 inhibits Tumor necrosis factor-alpha induced apoptosis and signalling in beta cells // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. № 13. P. 32—38.
11. Chan F.K. The pre-ligand binding assemble domain: a potential target of inhibition of tumour necrosis factor receptor function // Ann. Rheum. Dis. 2000. V. 59. P. 150—153.
12. Doganay S., Evereklioglu C., Er H. et al. Correlation of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus // Eye. 2002. V. 16, № 2. P. 163—170.
13. Fournalos S., Perry C., Stein M.S. et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults // Diabetes Care. 2006. V. 29, № 5. P. 970—975.
14. Hohmeier H.E., Tran W., Chen G. et al. Inflammatory mechanisms in diabetes: lessons from the β -cell // Int. J. Obesity. 2003. V. 27. P. 12—16.
15. Hussain M.J., Maher J., Warnock T. et al. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM // Diabetologia. 1998. V. 41, N 3. P. 343—349.
16. Hussain M.J., Peakman M., Gallati H. et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM // Diabetologia. 1996. V. 39, № 1. P. 60—69.
17. Ilnatko R., Kubes M. TNF signaling: early events and phosphorylation // Gen. Physiol. Biophys. 2007. V. 26, № 3. P. 159—167.
18. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // Cell. 2001. V. 104. P. 487—501.
19. MacEwan D.J. TNF ligand and receptors — a matter of life and death // British Jour. Of Pharm. 2002. V. 135. P. 855—875.
20. Maioli M., Puddu L., Pes G. M. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (Article in Italian) // Clin. Ter. 2006. V. 157, № 1. P. 69—78.
21. Margolles-Clark E., Kenyon N.S., Ricordi C. et al. Effective and Specific Inhibition of the CD40-CD154 Costimulatory Interaction by a Naphthalenesulphonic Acid Derivative // Chem. Biol. Drug. Des. 2010. V. 52, № 3. P. 372—386.
22. Ortis F., Pirot P., Naamane N. et al. Induction of nuclear factor-kappaB and its downstream genes by TNF-alpha and IL-1beta has a pro-apoptotic role in pancreatic beta cells // Diabetologia. 2008. V. 51, № 7. P. 1213—1225.

23. *Ortis F., Naamane N., Flamez D. et al.* Cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha regulate different transcriptional and alternative splicing networks in primary beta-cells // *Diabetes*. 2010. V. 59, № 2. P. 358—374.
24. *Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L.* Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes // *Cell Biochem Biophys*. 2007. V. 482, № 3. P. 159—163.
25. *Schneider-Brachert W., Tchikov V., Neumeyer J. et al.* Compartmentalization of TNF receptor 1 signaling; internalized TNF receptosomes as death vesicles // *J. Immunity*. 2004. V. 21, № 3. P. 415—428.
26. *Schütze S., Tchikov V., Schneider-Brachert W.* Regulation of TNFR1 and CD95 signalling by receptor compartmentalization // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 9, № 8. P. 655—662.
27. *Suarez-Pinzon W., Sorensen O., Bleackley R.C. et al.* Beta-cell clestruction in NOD mice correlate with Fas (CD 95) expression on beta-cell and proinflammation cytokine expression in islets // *Diabetologia*. 1999. V. 48, № 1. P. 21—28.
28. *Uno S., Imagawa A., Okita K. et al.* Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2007. V. 50, № 3. P. 596—601.
29. *Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P.* Tumor necrosis factor signaling // *Cell. Death. Differ.* 2003. V. 10. P. 45—65.

Поступила в редакцию 09.09.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Т.С. Прохоренко — аспирант кафедры патофизиологии, ассистент кафедры фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

Т.В. Саприна — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Ф.Э. Лазаренко — аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Н.В. Рязанцева — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (г. Томск).

И.Н. Ворожцова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Прохоренко Татьяна Сергеевна, тел. (3822) 41-85-94, факс (3822) 53-33-09; e-mail: tatjana_sp@sibmail.com

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2011 году стоимость подписки на полугодие — 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2011, 1-е и 2-е полугодие».

В редакции

• Без почтовых наценок.

• С любого месяца.

• Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э. и др. Система фактора некроза опухолей α в патогенезе аутоиммунного СД

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,
редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,
тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru