

УДК 616.441-006.61.64:612.017.1:615.37

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219011>

Захарченко Т.Ф. , Кравченко В.І. 

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Особливості вродженого та адаптивного імунітету в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Шляхи імюнокорекції (частина 1)

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(7):564-576. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219011

Резюме. Наведений огляд присвячений ролі вродженого та адаптивного, локального та системного імунітету, клітинних та гуморальних чинників в патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ). Розглянуті значення лімфоїдної інфільтрації щитоподібної залози (ЩЗ), цитокінів та аутоантитіл, роль тиреоїдних гормонів як модуляторів імунної відповіді, мікроелементів та порушення регуляції апоптозу у розвитку АЗЩЗ. Показано, що хвороба Грейвса (ХГ) та тиреоїдит Хашимото (ТХ) тісно пов'язані патофізіологічно і мають подібні імюноопосередковані механізми — продукцію аутоантитіл до антигенів ЩЗ і лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ. Втрата імунної толерантності до аутоантигенів ЩЗ тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну та рецептора тиреотропного гормону є основою розвитку АЗЩЗ. Наголошується на ролі цитокінів, які продукуються як клітинами імунної системи, так і безпосередньо фолікулярними клітинами ЩЗ. Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами та регуляторними Т-клітинами. Збільшення кількості Th17-лімфоцитів може відігравати важливу роль у патогенезі ТХ, тоді як знижений вміст Treg може бути значно пов'язаний із розвитком ХГ. Недостатність Treg, яка порушує імюнологічну толерантність і викликає аномальну продукцію цитокінів, може спричинити ініціацію апоптозу, який відіграє певну роль у патогенезі ХГ та ТХ. Індукція апоптозу при ТХ призводить до руйнування тироцитів, тоді як апоптоз при ХГ призводить до пошкодження тиреоїдних інфільтруючих лімфоцитів.

Ключові слова: аутоімунні захворювання щитоподібної залози; НК-клітини; поліморфноядерні нейтрофіли; оксидативний стрес; Th17-, Treg-, Breg-лімфоцити; цитокіни; апоптоз; антитиреоїдні антитіла; імюномодуляторні ефекти; огляд

Вступ

Імюнна система представлена клітинними та гуморальними чинниками, функція яких полягає в розпізнанні чужорідних агентів (мікроорганізми, трансформовані клітини тощо) та в елімінації їх з внутрішнього середовища організму. Захист організму здійснюється завдяки послідовно задіяним у боротьбі з чужорідними агентами двом різним компонентам, які створюють єдиний функціональний комплекс: 1) елементам вродженого (неспецифічного) імунітету; 2) елементам набутого (адаптивного) імунітету. До клітинних чинників вродженого

імунітету належать НК-клітини (natural killer cells), тканинні макрофаги (МФ), поліморфноядерні нейтрофіли (polymorphonuclear neutrophils — PMN), мастоцити тощо. До гуморальних — природні антитіла та комплемент. Клітини вродженого імунітету беруть участь у ранній протидії чужорідним патогенам. Порівняно з клітинами специфічного імунітету (Т- і В-лімфоцити) вони мають ту перевагу, що не потребують тривалої активації. Без попередньої сенсibiliзації НК-клітини доповнюють дію Т-кілерів, знищуючи недоступні для них клітини-мішені зі зменшеною або відсутньою експресією молекул голов-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Захарченко Тамара Федорівна, к.б.н., ст.н.с. відділу епідеміології ендокринних захворювань, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zatam@ukr.net

For correspondence: Zakharchenko Tamara, PhD, Department of epidemiology of endocrine diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: zatam@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

ного комплексу гістосумісності (main histocompatibility complex — МНС) [1]. Здатність продукувати широкий спектр цитокінів (IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF- α тощо) дає змогу NK-клітинам, PMN проявляти імунорегуляторні властивості, модифікувати адаптивний імунітет та здійснювати нагляд за імунологічним гомеостазом [2–4].

Активні форми кисню (reactive oxygen species — ROS) утворюються в результаті мітохондріального дихання та клітинного метаболізму. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, ROS задіяні в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, протівірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо. PMN як потужні продуценти ROS у момент «респіраторного вибуху» у фізіологічних умовах виконують захисну функцію від чужорідних агентів (мікроорганізмів), однак при активації можуть пошкоджувати інші клітини та брати участь в оксидативному стресі організму.

Клітини імунної системи, на які покладені ключові функції щодо здійснення адаптивного імунітету, належать до Т-лімфоцитів, які є основою клітинної ланки специфічної імунної відповіді, та В-лімфоцитів, які відповідають за гуморальну ланку, тобто виробляють антитіла. Т-клітини розпізнають чужорідні мішені тільки після того, як антигени будуть представлені антиген-презентуючими клітинами (APC), зокрема дендритними клітинами (DCs), у поєднанні з власною молекулою МНС. Серед Т-клітин розрізняють низку субпопуляцій, зокрема CD4⁺ Т-хелпери (Th), CD8⁺ Т-супресори/кілери (Tc). CD4⁺ Т-клітини гетерогенні і функціонально поділяються на Th1, Th2, Th17 і регуляторні Т-клітини (Treg). Tc розпізнають тільки антигени, які поєднані з молекулами МНС I класу, у той час як Th розпізнають тільки антигени, розташовані на поверхні клітин у поєднанні з молекулами МНС II класу. Ця різниця в презентації антигена відображає різні ролі зазначених двох субпопуляцій Т-клітин. Група Th виконує регуляцію адаптивного імунітету за допомогою цитокінів — складової гуморального імунітету, активує В-лімфоцити, а також регулює активацію МФ для ефективнішого знищення мікроорганізмів. Tc (CD8⁺) відповідають за руйнування модифікованих власних клітин організму через виділення цитотоксичних чинників при безпосередньому контакті з клітиною-мішенню [1].

Роль локального імунітету в етіології та патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Участь клітин вродженого та адаптивного імунітету в інфільтрації щитоподібної залози та порушенні регуляції апоптозу

Існує тісний взаємозв'язок між імунною та нейроендокринною системами, який обумовлює багато особливостей патогенезу аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ). Цей взаємозв'язок реалізується через функціональну активність тиреоцитів

й імуніцитів, синтезовані ними гормони і цитокіни, рецептори до тиреотропного гормону (рТТГ) та трийодтироніну на імуніцитах і рецептори до цитокінів на тиреоцитах [4].

У здоровому організмі існують гістогематичні (між кров'ю і тканиною чи рідиною) спеціалізовані бар'єри (гематоенцефалічний, гематотестикулярний тощо), які виключають можливість контакту тканинних антигенів з імунікомпетентними лімфоцитами. До частково ізолюючих забар'єрних органів належить тканина щитоподібної залози (ЩЗ) та ока (гематотиреоїдний та гематоофтальмічний бар'єри). Порушення захисної функції гістогематичного бар'єра, його цілісності призводить до можливого проникнення в кров антигенів власного організму та вироблення аутоантитіл. У цій ситуації нормальні антигени стають аутоантигенами. Відбуваються відміна імунологічної толерантності, сенсibiлізація Т-лімфоцитів та утворення аутоантитіл. АЗЩЗ розвиваються, коли у кров потрапляють аутоантигени ЩЗ.

АЗЩЗ — це багатофакторні захворювання, спричинені складним взаємозв'язком генетичних, гормональних та екологічних впливів, що провокують на декількох рівнях розвиток невідповідних імунних реакцій проти ЩЗ, та ініціюванням аутоімунної реакції. Гени схильності до АЗЩЗ класифікуються або як тиреоїдної специфічності (тиреоглобулін, рТТГ), або як імуномодуючі (FOXP3, CD25, CD40, CTLA-4, HLA) з HLA-DR3, що несе високий ризик захворювання. Гени сприйнятливості до АЗЩЗ — FOXP3 і CD25 відіграють вирішальну роль у створенні периферичної толерантності, у той час як CD40, CTLA-4, а також гени HLA є ключовими для активації Т-лімфоцитів і презентації антигена ЩЗ. Поліморфізм цих імуномодуючих генів значною мірою сприяє схильності до хвороби Грейвса (ХГ), тиреоїдиту Хашимото (ТХ) і, як не дивно, до інших аутоімунних захворювань [5, 6].

АЗЩЗ є найбільш поширеним органоспецифічним аутоімунним розладом. АЗЩЗ містять два основні клінічні прояви: ХГ (дифузний токсичний зоб, Базедова хвороба, гіпертиреоз) і ТХ (аутоімунний тиреоїдит (АІТ), хронічний лімфоцитарний тиреоїдит, зоб Хашимото), клінічними ознаками яких є тиреотоксикоз та гіпотиреоз відповідно [6, 7]. Найпоширеніший позатиреоїдний прояв ХГ — офтальмопатія (орбітопатія) Грейвса (ОГ) — складний процес захворювання, що, як передбачається, виникає внаслідок аутоімунітету, що розвивається в ЩЗ та м'яких тканинах орбіти.

Експериментальні та імуногістохімічні дослідження показали, що при АЗЩЗ у складі імунних інфільтратів ЩЗ виявляють клітини як вродженої, так і адаптивної імунної системи: NK-клітини, PMN, DCs, МФ, Th1 і В-лімфоцити, CD4⁺-, CD8⁺-, Treg-субпопуляції Т-лімфоцитів та ін. [1, 7–12]. Обговорюється активація інтратиреоїдних мастоцитів, які також мають рецептори до трийодтироніну (Т₃) і ТТГ [13]. Показано значну роль взаємодії тромбоцитів та лейкоцитів у запаленні при АЗЩЗ [14].

На початковому етапі автоімунних захворювань (АІЗ) значну роль можуть відігравати компоненти вродженого імунітету — НК-клітини, PMN, nTreg тощо [9, 14–16]. Властивості та функції клітин вродженого імунітету формують місцеве тканинне мікросередовище, унікальні клітинні взаємодії та різні етапи хвороби. В умовах автоімунного процесу активність НК-клітин може бути спрямована проти клітин власного організму, хоча НК-клітинам властива як індукторна, так і регулююча активність [12]. При виникненні АІЗ НК-клітини відіграють певну роль у розширенні та активації антигенспецифічної імунної відповіді, таким чином з'єднуючи вроджений та адаптивний імунітет [1]. НК-клітини можуть безпосередньо брати участь в АІЗ через свою потенційну autoreактивність або через їх взаємодію з DCs, МФ, Т-лімфоцитами (CD8⁺), тим самим викликаючи надмірне запалення або сприяючи адаптивній автоімунній відповіді. Вважають, що НК-клітини можуть бути причетні до виникнення, підтримання або прогресування АІЗ [2, 9, 15]. Клітини вродженої імунної системи (НК-клітини, PMN тощо) «озброєні» цитолітичним механізмом і продукують цитокіни, які дозволяють цим клітинам модифікувати адаптивні реакції імунної системи на чужорідні антигени, а також на аутоантигени. PMN взаємодіють із DCs, які активують НК-клітини, а також із В- і Т-клітинами [3].

Після ініціювання імунної відповіді на аутоантигени тиреоїдспецифічні Т-лімфоцити мігрують до ЩЗ і через продукцію IFN- γ індукують тиреоцитарну експресію молекул МНС класу II. Це призводить до подальшого розширення запальної реакції, накопичення активованих CD4⁺ та CD8⁺ Т-, НК-, В-клітин, плазматичних клітин та МФ у ЩЗ, що, зі свого боку, призводить до їх руйнування. Розвиток АЗЩЗ є наслідком порушення регуляторної та супресорної функцій Т-, НК-клітин, активації В-клітин або зміни їх кількості [14, 17–19]. При АЗЩЗ DCs за допомогою генерації IL-12, IL-15 та IL-18 стимулюють проліферацію НК-клітин, їх цитотоксичну активність [14, 17]. До того ж НК-клітини, PMN за допомогою різновидів рецептора Fc γ RIII (CD16⁺) приєднують антитіла і можуть здійснювати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity — ADCC). Регуляторами оптимального зв'язування константної частини імуноглобуліну G (IgG) із рецепторами Fc γ RIII є олігосахариди (N-глікани) у складі IgG. N-глікозилювання Fc-фрагмента IgG пригнічує ADCC. А видалення N-глікану (фукози) із вуглеводного компонента антитіла значно збільшує ADCC. Вплив глікозилювання Fc на ADCC критично залежить від типу рекрутованих ефektorних клітин. Низький рівень фукози посилює ADCC мононуклеарних клітин, а високофукозилюване антитіло посилює ADCC PMN. При АЗЩЗ виявлено інтенсифікацію ADCC НК-клітин, що бере участь у руйнуванні тканини ЩЗ. Механізм значного підвищення ADCC у хворих на ТХ пов'язаний із видаленими сіаловими кислотами (SA) з IgG N-гліканів, які, як і інші вуглеводні компоненти IgG N-гліканів,

у нормі регулюють її надмірну активність [20]. При АЗЩЗ активація афукозилюваних Fc γ RIIIa (CD16) IgG (TPOAb), цитокінів та апоптотичних сигналів IL-1 α та каспази-2, експресія лігандів НК-клітин на тироцитах, пов'язаних із генетичними варіантами *rs1521* та *rs30942283*, позитивно асоціюють з активаторними CD335-CD314⁺CD158b⁺ -субпопуляціями НК-клітин та ADCC НК-клітин, спрямованою проти клітин ЩЗ [21].

Оксидативний стрес, опосередкований активними формами кисню — ROS, є важливим чинником патогенезу АІЗ, в тому числі АЗЩЗ. При запальних захворюваннях PMN мають велику здатність пошкоджувати клітини тканин шляхом їх неадекватної активації («респіраторного вибуху») та вивільнення токсичних продуктів — ROS, протеаз та інших молекул, а також за участю нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps — NET), які зазвичай служать для знешкодження мікроорганізмів. Під час утворення NET відбувається дегрануляція продуктів гранул PMN (мієлопероксидаза, протеаза, дефензин тощо), які прикріплені до сітки ядерної чи мітохондріальної ДНК, що вивільняється, та здійснення цитотоксичної дії PMN. Крім того, активовані PMN можуть секретувати широкий спектр цитокінів і хемокинів, які можуть регулювати практично кожен елемент імунної системи. При АІЗ (зокрема, при васкуліті) у результаті вивільнення з PMN ферментів гранул і ROS, зміни властивостей компонентів їх плазматичної мембрани в результаті активації або апоптозу, а також через вивільнення NET можуть виникати неопітопи (антигенні детермінанти) PMN. Ці неопітопи мають потенціал для порушення імунної толерантності і до генерації антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), спрямованих проти протеїнази-3 або мієлопероксидази, які є аутоантигенами PMN [22]. У пацієнтів із ЦД 1-го типу автоімунне ушкодження β -клітин асоціювало зі збільшенням рівня ензиматичної активності PMN та утворенням NET. За наявності АІЗ (ТХ, розсіяний склероз, вітиліго) ROS були залучені не тільки до ініціювання автоімунної відповіді, але й до її посилення та поширення нових епітопів [23]. У хворих на ХГ продукція комплемент- і/або Fc γ R-опосередкованого ROS PMN була збільшеною, коли клітини пацієнта порівнювали з такими в групі контролю [24]. У пацієнтів, які страждають від ХГ, виникає оксидативний стрес, що може збільшити в них клінічні прояви тиреоїдасоційованої автоімунної офтальмопатії [25]. Проте механізми виникнення та розвитку автоімунного ушкодження тиреоїдних клітин та участі в ньому клітин вродженого імунітету при АІЗЩЗ остаточно ще не з'ясовано.

Клітинні та гуморальні механізми класично розглядаються окремо в патогенезі АЗЩЗ. Але останні дослідження показують тісний взаємозв'язок між цими двома імунними шляхами. У хворих на АЗЩЗ у результаті порушення імунологічної толерантності autoreактивні лімфоцити (CD4⁺ і CD8⁺ Т-, В-лімфоцити) за участю адгезивних молекул (ICAM-1, ICAM-2, Е-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) інфільтрують паренхі-

му ЩЗ, де розпізнають антигени ЩЗ: тиреоглобулін, ТПО, симпортер натрій йодиду (NIS) та рецептор тиреотропіну (рТТГ). Тиреоїдні антигени презентуються DCs, МФ і В-лімфоцитами як CD4⁺-лімфоцитам, що дозрівають, так і CD8⁺-лімфоцитам. Надалі цитокіни і сигнальні молекули, які продукують Th2, викликають надмірну стимуляцію В-клітин та плазматичних клітин, у результаті чого починається продукція специфічних імуноглобулінів проти різних компонентів тироцитів. Причому активний синтез антитіл В-клітини здійснюють у ЩЗ. При ХГ та хронічному АІТ В-лімфоцити виробляють антитіла, специфічні для клінічних проявів гіпертиреозу [7, 19].

У патогенезі ХГ основне значення надається утворенню стимулюючих антитіл до рТТГ. Циркуючі антитіла, які зв'язують та активують рецептор, тим самим хронічно стимулюючи синтез та секрецію гормонів ЩЗ, викликаючи гіпертиреоз, а також гіперплазію ЩЗ, призводять до дифузного зоба. Крім того, ці антитіла стимулюють функцію ЩЗ, імовірно, як костимулюючі молекули і мають прогностичне значення. У розвитку ТХ роль В-клітин не така значна, як при ХГ, однак вони також виробляють автоантитіла до тиреоглобуліну та ТПО, які є автоантигенами ЩЗ. Для ТХ характерне руйнування імунними клітинами тироцитів, проте автоантитіла також беруть участь у його патогенезі [26].

При офтальмопатії, пов'язаній із ЩЗ (ОГ), роль адаптивного імунітету чітко встановлена і дуже схожа або ідентична процесам, що відбуваються в ЩЗ при ХГ. Сучасні дослідження показали, що при ОГ лімфоцити та CD34⁺-фіброцити, що походять із моноцитів кісткового мозку, надходять із кровообігу й інфільтрують м'які тканини орбіти ока. CD34⁺-фіброцити експресують і представляють автоантигени, що нагадують ті, що знаходяться в ЩЗ, однак рівень рТТГ, тиреоглобуліну та інших антигенів ЩЗ низький. Фіброцити представляють антигени антигенспецифічним Т-клітинам, які, зі свого боку, стимулюють В-клітини до вироблення IgG₁. Ці фіброцити диференціюються у фібробласти CD34⁺, які, зі свого боку, можуть диференціюватися далі в міофібробласти та адипоцити, залежно від сигналів, що вони отримують. Фібробласти CD34⁺ активують резидентні CD34⁺-фібробласти, які генерують багато прозапальних та протизапальних факторів, включаючи цитокіни. Серед них IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 та IL-16, TNF-α, хемокіни (RANTES), ліганди CXCL12 та CD40 (CD40L, CD154), TGF-β, які можуть локально діяти практично на всі клітини м'яких тканин орбіти при ОГ. Усі інфільтруючі та резидентні типи клітин мають рецептор до інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R). IGF-1 регулює функцію як вродженого, так й адаптивного імунітету і експресується імунними клітинами (CD4⁺ і CD8⁺ Т-, В-клітини, моноцити, НК-клітини) та стромальними клітинами кісткового мозку. Більше того, IGF-1 стимулює В- і Т-клітини, НК-клітини та PMN [27].

ХГ і ТХ — два розлади, які тісно пов'язані патофізіологічно, хоча і не функціонально, про що свідчить родинна асоціація ХГ і той факт, що ХГ іноді може пе-

рерости в ТХ і навпаки. Патогенез ТХ і ХГ розвивається багато в чому за схожими імунологічними механізмами, зокрема, супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ і продукцією широкого спектра цитокінів. Разом із тим клінічні прояви даних патологій свідчать про реалізацію специфічних механізмів автореактивних процесів. Відмінності в експресії фенотипу ТХ та ХГ зумовлюються різним типом імунної відповіді, що спостерігається при цих двох протилежних клінічних захворюваннях ЩЗ. Клінічний прояв автоімунного фенотипу в напрямку до ХГ або ТХ значною мірою залежить від балансу імунної відповіді, індукованої Th1 або Th2, APC та цитокінового профілю, який домінує в цей момент у паренхімі ЩЗ. Разом із тим той факт, що ці два функціонально протилежні стани можуть розвиватися в одній людині в різні періоди, свідчить про те, що баланс Th1/Th2 і пов'язаний із цим цитокіновий профіль є динамічним процесом, який розвивається під впливом зовнішніх факторів, що діють у місцевому середовищі ЩЗ [19].

АІТ поєднується з ураженням тиреоїдних клітин і залежно від типу автоантигена може супроводжуватися розвитком або первинного гіпотиреозу, якщо автоантигеном є ТПО, тиреоглобулін та інші компоненти тиреоїдної тканини, або гіпертиреозу, якщо автоантиген — рТТГ (транзиторний Хашитоксикоз). У результаті спочатку може виникнути зоб, а згодом — гіпотиреоз. У ЩЗ хворих на ТХ хронічно проникають запальні клітини, до яких входять переважно В- та Т-клітини. При зниженні достатньої кількості фолікулярних клітин може розвинути тиреоїдит [11].

Вважалося, що АІТ має перебіг переважно за Th1-типом імунної відповіді з переважанням продукції цитокінів Th1-профілю, які опосередковують цитотоксичний вплив імунокомпетентних клітин (CD8⁺ і МФ) на тиреоцити і в подальшому гіпофункцію ЩЗ. Тоді як ХГ властиве посилення в патогенезі ролі Th2-імунної відповіді, що призводить до вироблення автоантитіл до рецепторів ТТГ і збільшенню продукції залозою тиреоїдних гормонів. Однак однозначної поляризації імунної відповіді за Th1-вектором (у тому числі IL-2) або Th2 (опосередкованої продукцією IL-4) при АІТ і ХГ не спостерігається. Гістологічні дослідження та імуногістохімічні реакції показали, що ТХ характеризується низькою кількістю CD4⁺ Т-клітин (Th) і збільшенням кількості CD8⁺ Т-клітин (Tc). Навпаки, ХГ характеризується збільшенням кількості CD4⁺ Т-клітин та CD8⁺ Т-клітин. При цьому CD8⁺ Т-клітини мають цитотоксичні властивості лише при ТХ [10]. CD4⁺ Т-клітини — функціонально гетерогенні і складаються як із субпопуляції Т-ефекторних клітин (Teff, Th17), відповідальної за розвиток тиреоїдиту, так і з меншої субпопуляції (10 %) Treg, що експресують CD25 (IL-2Rα), які є критичними для підтримки периферичної толерантності [28]. У пацієнтів, які страждають від ТХ, було виявлено незвично високий рівень Th17-клітин та Th-17-асоційованих прозапальних цитокінів у тканині ЩЗ. Рівні мРНК IL-17A та IFN-γ були вищими як у мононуклеарах периферичної крові, так і в тканинах ЩЗ пацієнтів із ТХ, ніж

у контролі. При цьому рівні мРНК IL-17A та IFN- γ у пацієнтів із ХГ суттєво не відрізнялися. Висока експресія білка IL-17A та IL-23p19 у хворих на ТХ була підтверджена імуногістохімією. Подібні високі рівні IL-17A та IFN- γ свідчать про змішану реакцію Th17 та Th1 при ТХ, де обидва типи клітин можуть відігравати важливу роль у процесі руйнування тироцитів за допомогою клітинної цитотоксичності [29]. Останні дослідження показали важливість ключових регуляторних Т-лімфоцитів CD4⁺CD25⁺-клітин (Treg), в яких супресорний механізм дії заснований на прямому впливі на фолікулярні клітини ЩЗ. Treg відіграють важливу роль при зниженні імунної толерантності до антигенів. Дефіцит і порушення функції цих клітин можуть бути причиною АЗЩЗ [8, 19]. У багатьох дослідженнях підтримується роль адаптивних Treg у гальмуванні антитироїдного автоімунітету. При ХГ у ЩЗ накопичуються CD8⁺-лімфоцити, які функціонують як Treg-клітини, не викликаючи апоптоз тироцитів. Причиною цього явища може бути дія IL-10 і трансформуючого фактора росту β (TGF- β), вивільнених із Treg. Однак механізм цього процесу ще невідомий. TGF- β може регулювати функцію Treg-клітин шляхом запобігання їх активації під час посилення розвитку автоімунітету [28, 30].

Механізм деструкції тироцитів чи інфільтрованих клітин ЩЗ може відбуватись за участю процесу запрограмованої загибелі клітин — апоптозу в ЩЗ. Індукція апоптозу здійснюється в результаті взаємодії білків-рецепторів Fas (родина цитокінів TNF- α) зі специфічними рецепторами-лігандами FasL (Fas/FasL). На поверхні клітин, так би мовити імунологічно привілейованих (забар'єрних) тканин (у тому числі тироцитів), які в нормі захищені від проявів активності Teff, а також на активованих Т-лімфоцитах і NK-клітинах експресується FasL. Рецептор Fas конститутивно експресується на поверхні багатьох типів клітин — тимоцитах, лімфобластичних лініях клітин, активованих Т- і В-лімфоцитах, фібробластах, гепатоцитах, мієлоїдних клітинах тощо. Експресія FasL дозволяє клітинам «убивати» будь-яку експресуючу Fas-клітину, у тому числі активовані Т-лімфоцити. У фізіологічних умовах у клітинах ЩЗ наявні проапоптотичні ліганди загибелі та рецептори, такі як TNF- α , FasL, Fas, та пов'язаний із TNF- α апоптозіндукуючий ліганд (TRAIL), однак вони неактивні. Зміна експресії апоптотичних молекул на поверхні Т-лімфоцитів та фолікулярних клітин у пацієнтів з АЗЩЗ відображає їх істотну участь у патогенезі ХГ та ТХ. Ідентифікація проапоптотичних білків FasL і Fas та каспази-8 виявила їх виражену експресію в тканинах ЩЗ у хворих із ХГ та ТХ порівняно з групою з нетоксичним вузловим зобом (NTNG). У хворих на ХГ рівень тироцитів з експресією FasL позитивно співвідносився з рівнем TRAb. Хоча апоптоз відіграє певну роль у патогенезі ТХ та ХГ, механізми, які опосередковують ці процеси, виглядають різними. Індукція апоптозу при ТХ призводить до руйнування тироцитів, тоді як апоптоз при ХГ призводить до пошкодження тироїдних інфільтруючих лімфоцитів [31].

У пацієнтів з АЗЩЗ у відповідь на апоптоз зменшується частка внутрішньотироїдних Treg, що може сприяти недостатній регуляції автореактивних Т-клітин [10]. Активовані CD8⁺ та NK-клітини індукують клітинну відповідь. Шляхом цитотоксичної дії цих клітин або через продукцію ними прозапальних цитокінів може відбуватись апоптоз клітин власного організму. Цитокіни, що секретують Т-клітини, можуть безпосередньо пошкоджувати клітини ЩЗ, що призводить до функціональних порушень. У хворих на ТХ апоптоз фолікулярних клітин ЩЗ викликають цитотоксичні CD8⁺ Т-клітини, що в результаті призводить до руйнування залози [19, 30]. Окрім того, у хворих на ТХ стимульовані цитокінами (IFN- γ TNF та IL-1 β) APCs, особливо DCs, та Th1-клітини активують фолікулярні клітини ЩЗ, які експресують функціональний Fas-рецептор, а також Fas-ліганд (дві молекули, що беруть участь у регуляції апоптозу). Цей механізм може спричинити самоапоптоз тироцитів. На відміну від ТХ у хворих на ХГ Th2 стимулюють переважно гуморальну відповідь. Підвищена продукція антитіл В-клітинами збільшує концентрацію IgG та цитокінів, що продукуються клітинами Th2, тим самим інгібуючи експресію Fas/FasL. Це призводить до активації антиапоптотичної молекули Bcl-2, яка захищає тироцити від апоптозу, але збільшує апоптоз цитотоксичних лімфоцитів, які інфільтрують тканину ЩЗ. Збільшений інтратироїдний рівень IL-4 при ХГ — результат його продукції самими тироцитами як захисна реакція на імунне ушкодження і захист від апоптозу [32]. Значущим компонентом, відповідальним за апоптоз фолікулярних клітин ЩЗ при хронічному АІТ, є ADCC NK-клітин [20, 21]. В індукції запалення та пошкодження тканин при АІЗ беруть участь ROS. При ТХ накопичення ROS у тканинах ЩЗ призводить до апоптозу тироїдних клітин [23].

Показники вродженого та адаптивного імунітету в периферичній крові при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози

На ранній стадії АЗЩЗ можуть брати участь різні представники вродженого імунітету, у тому числі субпопуляції NK- і NKT-клітин та PMN. Для лізису клітини-мішені NK-клітинам недостатньо лише відсутності пригнічувального сигналу, необхідна також наявність активуючого. Цитотоксична дія NK-клітин залежить від динамічної рівноваги між інгібіторними та активаторними рецепторами. До інгібіторних рецепторів NK-клітин належать: кілька типів імуноглобуліноподібних рецепторів (killer cell immunoglobulin-like receptor — KIR), що розпізнають класичні молекули MHC класу I (HLA-A, HLA-B та HLA-C), лектиноподібні рецептори (KLR) CD94/NKG2A/B, що взаємодіють із некласичними молекулами MHC класу I (HLA-E, HLA-G) на клітині-мішені. До активаторних рецепторів належать різновиди KIR, NKG2C/E, NKG2D, NCR, NKp. Рецептор NKG2D розпізнає різні ліганди (трансмембранні білки MICA, MICB та ULBP-4 тощо).

Роль НК-клітин в автоімунному процесі при АЗШЗ остаточно не з'ясована, хоча є відомості про участь цих клітин у патогенезі інших органоспецифічних АІЗ. Так, з АЗШЗ часто асоціює автоімунний ЦД 1-го типу, особливо в дитячій популяції. Зафіксовано збільшення поширеності автоімунних розладів ШЗ у пацієнтів із ЦД 1-го типу, і навпаки [33]. Нещодавні дослідження, виконані як на моделях тварин, так і в пацієнтів із ЦД 1-го типу виявили аберації в частоті та функції НК-клітин у периферичній крові (ПК) та ушкодженій тканині, що свідчить про їх можливу міграцію до тканин острівців Лангерганса [18]. Хворі на ЦД 1-го типу мають підвищену частоту гаплотипів генів KIR НК-клітин, які включають активуючий ген KIR2DS3 [34]. У пацієнтів із латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA) спостерігаються значне підвищення експресії активаторних NKG2D і зниження експресії інгібіторних KIR3DL1-рецепторів НК-клітин, що може сприяти прогресуванню як LADA, так і ЦД 1-го типу. У пацієнтів із розвитком LADA відсоток індукованих IFN- γ (+) НК-клітин значно вищий, ніж у здорових осіб. Більш висока частота активованих NKp46(+) НК-клітин негативно корелює з рівнями С-пептиду плазми натще і може бути пов'язана з розвитком LADA [35].

У ПК хворих на АЗШЗ дослідники відзначають зміни вмісту НК-клітин, PMN тощо [36]. Однак рівень показників НК-клітин за наявності автоімунних тиреопатій до сьогодні залишається неоднозначним. Одні автори повідомили про збільшення кількості чи активності НК-клітин у пацієнтів із ХГ та ТХ, інші наводять дані про незначні зміни показників НК-клітин [36, 37] або зменшення кількості (CD16⁺CD56low) НК-клітин ПК. Активність НК-клітин не завжди збігається з їх кількістю у ПК. Розбіжність даних пояснюється дослідженням різних етапів автоімунного процесу (ініціація, загострення або ремісія хвороби), певним гормональним станом, а також можливим перерозподілом лімфоцитів ПК через інфільтрацію органа-мішені, впливом мікросередовища [1, 12]. Дослідження ролі різних субпопуляцій НК- і NKT-клітин на ранній стадії процесу ТХ показало, що у хворих на ТХ виявлено значно вищі відсотки CD3⁺CD56⁺, NKG2D⁺, NKp30⁺-активаторних НК- і NKT-клітин ПК, але значно нижчі відсотки NKG2A⁺, KIR2DL3⁺-інгібіторних НК- і NKT-клітин порівняно з рівнем здорових осіб. Крім того, у хворих на ТХ відсоток NKG2D⁺ НК-клітин позитивно корелював із концентрацією сироваткових ТРОAb. Відсоток індукованих IFN- γ та CD107a⁺ НК-клітин у хворих на ТХ був значно вищим, ніж у здорових осіб, що свідчить про можливість участі активованих НК-клітин у ранньому патогенному процесі ТХ [37]. Збільшенню активності НК-клітин, зростанню автоімунності в організмі може сприяти порушення імунорегуляції. Зниження кількості та активності супресорних Treg-лімфоцитів, яке може призвести до активації НК-клітин, було показано в пацієнтів із АЗШЗ [38, 39]. Гормональні порушення при ХГ супроводжуються змінами гуморальних та клітинних показників імунної системи [39, 40, 24, 25]. Як свідчить більшість авторів, у

хворих на ХГ відмічаються зменшення кількості і порушення функції CD3⁺CD56⁺ та CD3⁺CD16⁺ НК-клітин у ПК порівняно зі здоровими особами, що може сприяти патогенезу. До того ж у хворих на ХГ було виявлено зменшення активаторних NKG2D⁺, NKG2C⁺, NKp30⁺ та інгібіторних NKG2A⁺ НК-клітин і збільшення інгібіторних KIR3DL1⁺ НК-клітин. Більше того, кількість індукованих CD107a⁺ і IFN- γ -секретуючих НК-клітин у пацієнтів із ХГ була значно нижчою, ніж у здорових пацієнтів. Проте кількість NKG2A⁺ НК-клітин негативно корелювала з рівнем ТРАb у сироватці крові пацієнтів із ХГ [40]. У ПК хворих на дифузний токсичний зоб виявлено зниження кількості НК-клітин (CD16⁺, CD56⁺, CD16⁺CD56⁺CD3⁻), NKT-клітин (CD16/56⁺CD3⁺) і/або активності НК-клітин [41].

У прогресуванні або розвитку АІЗ важливу роль відіграють NET. Після утворення NET та реалізації своєї дії PMN зазнають активної клітинної загибелі, відмінної від апоптозу, нетозу (NETosis), яка залежить від накопичення ROS через активацію NADPH-оксидази. У пацієнтів із ТХ концентрація продуктів NET — нейтрофільної еластази (NE) та протеїнази-3 (PR3) у плазмі крові значно більша, ніж у здорових контрольних груп. Крім того, концентрація PR3 у плазмі крові була позитивно пов'язана з титрами антитіл до тиреоглобуліну і ТПО у сироватці крові. Процес NETosis був більш помітно індукований у PMN пацієнтів із ТХ, ніж у групі контролю. Водночас вироблення IL-6 у системі індукції NETosis у пацієнтів було значно вищим, ніж у групі контролю [42]. АЗШЗ, як і ЦД 1-го типу, здебільшого супроводжуються нейтропенією, причиною якої можуть бути збільшення активності серинових протеаз PMN та активація утворення NET [36]. До того ж у хворих на гіпертиреоз функція PMN, зокрема продукція ROS, збільшується під впливом тиреоїдних гормонів [24]. У пацієнтів, які страждають від ХГ і ОГ, виникає оксидативний стрес, коли порушується баланс між оксидантами та антиоксидантами на користь оксидантів. Рівень оксидативного стресу збільшується в пацієнтів з ОГ порівняно з пацієнтами з ХГ, що поглиблює прогресування гіпертиреозу [25]. Пацієнти з ХГ демонструють автоімунний процес та системні запальні ускладнення. У патології двох основних імунних і запальних проявів ХГ — офтальмопатії і мікседеми беруть участь PMN, які можуть погіршити запальний процес. Продукція пероксиду водню PMN збільшувалася в пацієнтів із ХГ порівняно з контролем. І навпаки, антиоксидантний захист (активність супероксиддисмутази і вміст відновленого глутатіону) PMN у пацієнтів істотно не відрізнявся від такого в здорових осіб, що може бути причиною більшого пошкодження клітин [24]. Було показано, що у хворих на токсичний зоб метаболічна активність PMN ПК напередодні радіойодотерапії (РЙТ) збільшена порівняно з нормою. У ранній термін після РЙТ метаболічна активність PMN у хворих на токсичний зоб залишається збільшеною [41]. Існують дані, що збільшення продукції ROS активованими PMN призводить до зниження рівня та цитотоксичної активності субпопуляції CD16⁺CD56dim НК-клітин,

що пов'язано з їх низькою внутріклітинною антиоксидантною здатністю [43].

У всіх АЗШЗ беруть участь обидві субпопуляції Т-хелперів (Th1 і Th2), на що вказує змішана схема вироблення цитокінів Т-клітинами, яка полягає в тому, що диференціація різних субпопуляцій CD4⁺ Т-клітин відбувається у специфічних умовах імунних медіаторів (цитокінів, хемокинів). Дисбаланс Th1/Th2 має місце у хворих із ХГ, і він може бути залучений до патогенезу захворювання. Останні дослідження клітинних механізмів, що беруть участь у патогенезі АЗШЗ, дали підстави для відмови від традиційно спрощеного дихотомічного поділу Т-хелперів (CD4⁺) на тип 1 та 2 (Th1 та Th2) і зосереджують увагу на ролі нещодавно охарактеризованих субпопуляцій Т-клітин — Treg (CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺) та Th17 (CD4⁺IL-17⁺)-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів і APC, особливо DCs [44]. Treg-клітини відповідають за контроль (пригнічення) автоімунного процесу, тоді як клітини Th17 підтримують автоімунну відповідь. У пацієнтів з АЗШЗ Treg-клітини менш здатні пригнічувати проліферацію Teff. Виявлена дисфункціональність Treg-клітин, можливо, пояснює їх участь в розвитку АЗШЗ. З виникненням та прогресуванням гіпертиреозу може бути тісно пов'язане зниження функції CD4⁺CD25⁺Tregs у ПК пацієнтів. У хворих із гіпертиреозом CD4⁺CD25⁺Tregs значно менше інгібували проліферацію наївних CD4⁺ Т-клітин і зменшували секреторну здатність цитокінів CD4⁺ Т-клітин порівняно з показниками здорових суб'єктів, хоча значних змін у відсотках CD4⁺CD25⁺ Tregs не спостерігалось [39]. Знижений вміст Treg може бути сильно залучений до ХГ, тоді як збільшення Th17-лімфоцитів може відігравати важливішу роль у патогенезі ОГ та ТХ. Співвідношення Th17/Treg було підвищено в групі з АЗШЗ та в групі з ОГ. У хворих на ХГ були значно знижені відсоток клітин CD4⁺Foxp3⁺T (Treg) та їх мРНК фактора транскрипції Foxp3, тоді як у хворих з АЗШЗ (особливо в групі з ТХ) відсоток CD4⁺IL-17⁺ Т-клітин (Th17) та експресія мРНК фактора транскрипції RORγt у мононуклеарах ПК були вищими порівняно з показниками контрольної групи [38]. Порушення балансу Treg/Th17 може значно сприяти виникненню ОГ.

При ТХ до специфічної диференціації Th- і Treg-клітин призводять В- і Т-клітинні шляхи активації через APC та продукція цитокінів. CD4⁺ Т-хелпери у відповідь на антигенспецифічну активацію продукують велику кількість різних цитокінів, експресія яких визначає їх профіль — Th1-, Th2-, Th17-клітини. Th17 беруть участь в імунній відповіді проти позаклітинних патогенів і мають здатність секретувати цитокіни: IL-17, IL-17F, IL-22 та IL-21. Th17-клітини можуть характеризуватися декількома поверхневими маркерами — CCR6 (CD196), IL-23R, IL-12Rbeta2 та CD161. У дітей із нелікованим ТХ було виявлено підвищений відсоток Th17-клітин, що свідчить про можливу їх роль у ініціації та розвитку імунних та запальних процесів ШЗ. Значний вплив на прогресування АЗШЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами та Treg, що є дуже важливим у роз-

витку захворювання. У пацієнтів, які страждають від ТХ, спостерігали більш високий рівень Th17⁺ Т-клітин і низьке співвідношення Treg/Th17 [45]. Відзначалося значно вище відношення Th17/Treg у пацієнтів із ТХ порівняно зі здоровим контролем. Більше того, у пацієнтів, які страждають від ТХ, виявлено високий рівень Th17-клітин та Th17-асоційованих прозапальних цитокінів у ПК [45, 46]. У мононуклеарах ПК пацієнтів із ТХ спостерігали підвищений рівень мікроРНК (клас критичних епігенетичних регуляторів) — miR-326, що спричиняє збільшення Th17-клітин порівняно з показниками здорових груп контролю [47].

Дослідження імунологічних феноменів, пов'язаних із розвитком АЗШЗ (ХГ, ТХ), виявило збільшення відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺) і абсолютного числа В-лімфоцитів (CD19⁺) ПК, що вказує на активацію гуморальної і клітинної ланки імунітету. ХГ асоціюється зі збільшенням кількості активованих Т-лімфоцитів та наївних CD5⁺ В-лімфоцитів у ПК, що може зумовлювати підвищення рівня вТ₄ у плазмі крові [48]. Хоча В-лімфоцити представляють переважно гуморальний імунітет, їх роль у клітинному імунітеті однаково актуальна. В-клітини не тільки беруть участь у прозапальних реакціях. Вони також відіграють певну роль у регуляції імунних реакцій. Нещодавні дослідження визначили специфічну субпопуляцію В-клітин як регуляторну (Breg), що має здатність пригнічувати імунну відповідь. Breg сприяють підтримці периферичної толерантності та пригніченню імунної реакції на специфічні автоантигени, головним чином продукуючи IL-10, а також TGF-β, Fas-ліганд та експресуючи TRAIL [46]. Існує дослідження, результати якого показали значне зниження Breg-лімфоцитів з експресією CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺IL10⁺ та CD19⁺IL10⁺B(10) у ПК нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ порівняно зі здоровими контрольними групами, що може бути причиною втрати імунної толерантності та розвитку автоімунного процесу в ШЗ [49].

Імунорегуляторна роль опозитних цитокінів у патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози

Цитокіни — білки, що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживаність клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність й апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах й у відповідь на патологічні впливи. Розрізняють профіль цитокінів: інтерлейкіни, які, зі свого боку, поділяються на прозапальні (IL-1, IL-2, IL-8, IL-18 та ін.) і протизапальні (IL-4, IL-10, IL-14 та ін.); інтерферони (IFN-α, IFN-β, IFN-γ) із вираженою противірусною дією; чинники некрозу пухлини (TNF-α, TNF-β) — цитокіни із цитотоксичною і регуляторною дією (IL-10, TGF-β); хемокини (IL-8, IL-16) — хемоатрактанти для лейкоцитів; ростові чинники і деякі інші, проапоптотичні та антиапоптотичні. Під впливом антигенного стимулу МФ CD4⁺ Т-клітини, що продукують цитокіни, можуть розподілятися або на клітини Th1, які бе-

ють участь у клітинній відповіді (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), або на субпопуляції Th2-лімфоцитів, які виділяють цитокіни, пов'язані з гуморальною відповіддю (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), або на Th17, що продукують IL-17, IL-21, IL-22. Імунні клітини Th3 (Treg) виробляють головним чином TGF- β і відіграють важливу роль у захисті від виникнення АІЗ. Визначення концентрації цитокінів у крові може дати інформацію про функціональну активність різних типів імунітетів або епітеліальних клітин, тяжкість автоімунного запалення, перехід його на системний рівень і прогноз захворювання.

У патогенезі АЗЩЗ в індуктивній та ефекторній фазі імунної відповіді та запалення ключову роль відіграють цитокіни. Цитокіни беруть участь у патогенезі АЗЩЗ, функціонуючи в імунній системі і безпосередньо орієнтуючись на фолікулярні клітини ЩЗ. І клітини запалення, і фолікулярні клітини ЩЗ продукують велику кількість цитокінів: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF- α та IFN- γ [21]. Причому тиреоцити можуть бути джерелом опозитивних цитокінів й активно взаємодіяти з інтратиреоїдними Т-лімфоцитами [32].

Сьогодні IFN- γ (здебільшого продукується Т-лімфоцитами, НК-клітинами, ендотеліоцитами та іншими клітинами) розглядається багатьма авторами як основний цитокін, який бере участь у патогенезі АЗЩЗ. Виявлений підвищений інтратиреоїдний рівень IFN- γ запропоновано використовувати як маркер-предиктор перебігу АІТ. У хворих на ХГ вірогідне підвищення рівнів IFN- γ і IL-4 дає можливість використовувати ці маркери для діагностики і прогнозу перебігу захворювання [32]. З патогенезом АІЗ (АІТ, ХГ, ОГ, ЦД 1-го типу та хвороба Аддісона) пов'язані СХС-хемокіновий рецептор CXCR3 та його хемокіни CXCL10, CXCL9 та CXCL11. У всіх вищезгаданих АІЗ показано високий рівень циркуляції хемокінів, особливо в ранній фазі автоімунної відповіді. Фолікулярні клітини ЩЗ, ретроорбітальні клітини (фібробласти, преадипоцити, міобласти), β -клітини острівців Лангерганса, а також клітини надниркових залоз відповідають на стимуляцію IFN- γ , TNF- α , виробляючи велику кількість даних хемокінів, що, зі свого боку, стимулює звільнення Th1-хемокінів, тим самим посилюючи цикл оберненого зв'язку, ініціюючи та продовжуючи автоімунний процес. При ХГ, а також ОГ високий рівень хемокінів пов'язаний з активною фазою захворювання [7, 50]. З патогенезом АЗЩЗ пов'язана внутрішньотиреоїдна продукція IL-14 (ростовий фактор В-клітин) та IL-16 (хемокін). Фолікулярні клітини ЩЗ проявляють здатність експресувати IL-14 та IL-16 мРНК і можуть бути стимульовані до експресії IL-16 за допомогою групи цитокінів та IL-14 за ще невстановленими чинниками [51]. Важливу роль в імунній відповіді багатьох захворювань відіграє хемокін IL-8, що продукується Мон/МФ, Т-клітинами, PMN, НК-клітинами та ін. IL-8 насамперед активує PMN та інші гранулоцитарні лейкоцити та моноцити, викликаючи їх хемотаксис у вогнище запалення. IL-8 — потужний прозапальний цитокін, що пов'язаний з

АЗЩЗ і може підвищити ступінь інфільтрації лімфоцитів всередині ЩЗ. У всіх пацієнтів із ХГ, ОГ і АІТ виявлено підвищений вміст IL-8 у сироватці крові. Рівень експресії IL-8 сильно корелює з розвитком ХГ, а частота С-алелів SNP *rs2227306* значно вища у хворих на ХГ та ОГ порівняно зі здоровими контрольними групами [52]. Останнім часом продемонстровано, що IL-1 β (здебільшого продукується Мон/МФ, НК-клітинами, В-лімфоцитами, PMN, DCs та ендотеліальними клітинами, фібробластами тощо) є не тільки важливим патогенетичним чинником АІТ, а й одночасно специфічним маркером для діагностики цього захворювання і засобом його патогенетичної терапії. Крім того, виявлено істотні відмінності в інтратиреоїдному вмісті мРНК IL-1 β при АІТ порівняно з ХГ, що може в подальшому розглядатися як додатковий діагностичний критерій при АЗЩЗ [53]. При ХГ IL-1 β стимулює вироблення гіалуронової кислоти в епітеліальних клітинах ЩЗ та фібробластах, тим самим сприяючи розвитку зоба. При ОГ патогенна дія цитокінів (IL- β , TNF- α та IFN- γ) посилює запалення та проліферацію фібробластів, що призводить до накопичення в тканинах орбіти глікозаміногліканів. IL-2, що продукується субпопуляцією Th1-типу, Тс-лімфоцитами, НК-клітинами, відіграє одну з найважливіших ролей у патогенезі АЗЩЗ, впливаючи на Th1-/Th2-клітинний баланс і субпопуляцію Treg. Він надає прямий й опосередкований вплив на інтратиреоїдну субпопуляцію Th і цитотоксичні клітинні реакції в тиреоїдному епітелії. У ряді досліджень виявлено позитивний сильний зв'язок між сироватковими рівнями розчинного рецептора IL-2 (sIL-2R) і IL-12, IL-18 та їх підвищенням в гіпертиреоїдну стадію ХГ, що свідчить про важливу роль Th1-відповіді в патогенезі захворювання [54]. У нелікованих хворих на ХГ та TX було виявлено підвищення сироваткової концентрації IL-21 (гомолог IL-2, IL-4 і IL-15), що в основному продукується активованими Т-клітинами. А у ПК пацієнтів із TX значно збільшився рівень IL-21⁺CD3⁺CD8⁻ Т-клітин порівняно зі здоровими добровольцями. Експресія мРНК IL-21 у мононуклеарах ПК значно зростає у хворих на ХГ та XT, і спостерігається помітне збільшення мРНК IL-21 та IL-21R у тканинах ЩЗ хворих на TX [55]. У хворих на АІТ виявлено порушення балансу між прозапальними (TNF- α , IL-1 β , IL-6) і протизапальними цитокінами (IL-4), що призводить до пускових механізмів і розвитку гіпертрофічних процесів у ЩЗ. У хворих на вузловий зоб на тлі АІТ виявлені підвищення рівня TNF- α та IL-1 β у сироватці крові порівняно з контролем та істотне зниження середнього значення апоптичної активності лімфоцитів (кількість анексин-V-презентуючих клітин), хоча середній вміст CD95⁺-лімфоцитів у ПК відносно аналогічного параметра в здорових донорів, навпаки, був збільшений, що вказує на можливе порушення програмованої загибелі лімфоцитів [56]. Для пригнічення імунної відповіді при АЗЩЗ Treg виділяють IL-10 та інші регуляторні цитокіни (TGF- β , IFN- γ , IL-35), а також експресують на своїй поверхні рецептор CTLA-4. Основний ефект IL-10 полягає

в зниженні синтезу цитокінів Th1-клітинами (тобто він чинить протилежну дію до $IFN-\gamma$) і зменшенні продукції прозапальних цитокінів макрофагами. Беручи участь в регуляції продукції антитіл до Tg, IL-10 може пригнічувати клітинно-опосередковане пошкодження ЩЗ при АІТ [46]. У пацієнтів, які страждають від ТХ, рівні мРНК IL-17A та $IFN-\gamma$ як у мононуклеарах ПК, так і в тканинах ЩЗ збільшувалися. При цьому рівні мРНК IL-17A та $IFN-\gamma$ у пацієнтів із ХГ суттєво не відрізнялися від таких групи контролю [29]. Надлишкова продукція Th1-, Th2-, Th17- і Treg-маркерних цитокінів (IL-1 α , $IFN-\gamma$, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-22, TNF- α тощо) при дефіциті TGF- β_1 тісно асоціює з тяжкістю АІТ [57].

Продукція антитіл за наявності автоімунних захворювань щитоподібної залози. Патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення автоантитіл

Незважаючи на велику кількість гіпотез імунопатогенезу АЗЩЗ, вірогідно встановлено, що початковим етапом розвитку ХГ і АІТ (ТХ) є втрата імунологічної толерантності до автоантигенів ЩЗ, а завершальним — вироблення автоантитіл до них. Антитиреоїдні автоантитіла спрямовані проти одного або декількох антигенів ЩЗ. Найбільш клінічно значущими антитиреоїдними автоантитілами є антитіла до ТПО, рТТГ та тиреоглобуліну, хоча патофізіологічна роль антитіл до цих автоантигенів різна. Антитіла до натріййодсимпортеру (NIS) — Anti-Na⁺/I⁻ є останнім відкриттям, та їх клінічна значущість досі невідома. Вони наявні приблизно у 20 % пацієнтів із ХГ та 24 % — із ТХ.

Антитіла до рТТГ є клініко-лабораторним маркером ХГ і досліджуються при диференціальній діагностиці синдрому гіпертиреозу. Наявність анти-рТТГ не характерно для інших причин гіпертиреозу, таких як токсичний вузловий зоб, гранулематозний тиреоїдит або введення екзогенного левотироксину. Стимулюючі анти-рТТГ виявляються у 85–100 % пацієнтів із ХГ і можуть бути його діагностичним критерієм. Концентрація рТТГ відображає активність захворювання. Також антитіла до рТТГ не є визначальними для йодіндукованого тиреотоксикозу та ТХ у гіпертиреоїдну фазу. Антитіла до рТТГ — це гетерогенна група автоантитіл, що взаємодіють із рТТГ ЩЗ і поділяються на стимулюючі та блокуючі антитіла залежно від їх впливу на рТТГ. Стимулюючі антитіла до рТТГ значно підсилюють функцію ЩЗ, що призводить до дифузного зоба і гіпертиреозу. Блокуючі антитіла до рТТГ перешкоджають дії ТТГ і призводять до атрофії ЩЗ і гіпотиреозу. У крові одного і того ж пацієнта одночасно можуть бути виявлені обидва їх варіанти. Вони є безпосередньою причиною ХГ і АІТ, який розвивається пізніше. У 15–20 % пацієнтів із ХГ може виникати спонтанний гіпотиреоз внаслідок хронічного тиреоїдиту — ТХ. Причиною виникнення хронічного тиреоїдиту або ТХ після епізоду ХГ може бути розширення імунної відповіді до ТПО і тиреоглобуліну, які

можуть посилити інфільтрацію лімфоцитів і нарешті викликати ТХ. При ХГ втрата імунної толерантності до рТТГ та генерація стимулюючих антитіл рТТГ є центральними, специфічними для захворювання подіями в розвитку ХГ.

На відміну від процесу, що відбувається в ЩЗ при ХГ, роль рТТГ та стимулюючих антитіл до рТТГ у патогенезі ОГ значно менш чітко визначена. Докази того, що ці автоантитіла та рТТГ беруть участь безпосередньо чи опосередковано, є значними, але значною мірою непрямыми. Стимулюючі антитіла до рТТГ можуть бути виявлені в більшості пацієнтів, у яких розвивається ОГ, однак ці антитіла також можна виявити в більшості осіб із ХГ та гіпертиреозом, але у яких клінічно значущої ОГ не розвивається [27].

Фермент ТПО відіграє ключову роль у синтезі гормонів ЩЗ. ТПО бере участь в утворенні активної молекулярної форми йоду, без якої неможливий біохімічний синтез гормонів ЩЗ — T₄ і T₃. Поява в крові антитіл до даного ферменту порушує його нормальну функцію, внаслідок чого знижується вироблення відповідних гормонів [59]. Проведення комплексного аналізу автоантитіл для диференціальної діагностики між ХГ та гіпертиреозом Хашимото показало, що в групі з ХГ позитивні показники для рТТГ, антитіл до ТПО і тиреоглобуліну становили 83,67; 75,51 та 48,98 % відповідно. У групі гіпертиреозу Хашимото позитивний показник антитіл до рТТГ становив 13,64 %, а позитивний показник для решти автоантитіл — 86,36 %. Подвійний позитивний показник антитіл до ТПО і тиреоглобуліну становив 86,36 % у групі гіпертиреозу Хашимото, що значно вище, ніж у групі ХГ, — 48,98 % [60]. Антитіла до ТПО — це найпоширеніші антитиреоїдні автоантитіла, що наявні приблизно в 90 % хворих на ТХ, 75 % — на ХГ та 10–20 % — на вузловий зоб. Також 10–15 % здорових осіб можуть мати титри антитіл до ТПО високого рівня. Високий рівень сироваткових антитіл до ТПО виявляється при хронічному АІТ в активній фазі. Титр антитіл ТПО в сироватці крові пацієнтів можна використовувати для оцінки активності захворювання [58].

Більшість антитіл до ТПО продукуються В-лімфоцитами, що інфільтрують ЩЗ із незначним залученням лімфатичних вузлів та кісткового мозку. Титр антитіл до ТПО значно корелює з вираженістю інфільтрації тканини ЩЗ автореактивними лімфоцитами. Антитіла до тиреоглобуліну й ТПО відображають дві незалежні автоімунні відповіді до тканини ЩЗ. Поява антитіл до тиреоглобуліну може відображати первинну (вроджену) імунну відповідь, тоді як поява антитіл до ТПО може бути відображенням вторинної (набутої) імунної відповіді, свого роду її посиленням. Відповідно до даної гіпотези антитіла до Tg повинні виявлятися на початкових стадіях захворювання. Характер перебігу АЗЩЗ робить практично неможливим їх виявлення на ранніх стадіях. При ТХ середній час від початку захворювання до встановлення діагнозу становить у середньому не менше 7 років. Тому в пацієнтів із ТХ антитіла до ТПО виявляються частіше і в більш високих титрах, ніж антитіла до тиреоглобуліну

[11]. Антитіла до ТПО опосередковано можуть спричинити пошкодження клітин ЩЗ шляхом ADCC [20]. Проте механізми остаточно не з'ясовано. Немає переконливих доказів того, що антитіла до ТПО за участі активації комплементу сприяють руйнуванню клітин ЩЗ. Діагноз ТХ установлюється при виявленні циркулюючих антитіл до антигенів ЩЗ (переважно ТПО та тиреоглобуліну). Концентрація антитіл до ТПО і тиреоглобуліну в осіб, які мають обидва їх види, значно вища, ніж у тих, у кого виявлений лише один тип автоантитіл [59].

Антитіла до тиреоглобуліну — імуноглобуліни, спрямовані проти попередника гормонів ЩЗ. Вони є специфічним маркером АЗЩЗ (ХГ, ТХ). При секреції гормонів тиреоглобулін у незначній кількості потрапляє в кров. З невідомих причин він може ставати автоантигеном, і у відповідь організм виробляє до нього антитіла, що викликає запалення ЩЗ. Антитіла можуть блокувати тиреоглобулін, порушуючи при цьому нормальний синтез гормонів ЩЗ і викликаючи гіпотиреоз, або, навпаки, надмірно стимулювати залозу, викликаючи її гіперфункцію. При тиреотоксичній офтальмопатії автоімунна реакція є причиною змін із боку тканин ока. Антитіла до тиреоглобуліну одночасно взаємодіють із компонентами сполучної тканини ока, очних м'язів і ферментом ацетилхолінестеразою. Антитіла до тиреоглобуліну виявляють у 40–70 % пацієнтів із хронічним АІТ, 70 % хворих на гіпотиреоз, 40 % — із ХГ і в невеликій кількості хворих з іншими автоімунними патологіями — перніціозною анемією, автоімунною гемолітичною анемією, системним червоним вовчаком, хворобою Шегрена, ревматоїдним артритом, міастенією, ЦД 1-го типу [7].

Висновок

АЗЩЗ є найбільш поширеним органоспецифічним автоімунним розладом. АЗЩЗ — це багатофакторні захворювання, спричинені складним взаємозв'язком генетичних, гормональних та екологічних впливів, що провокують на декількох рівнях розвиток невідповідних імунних реакцій проти ЩЗ та ініціюванням автоімунної реакції. АЗЩЗ містять два основні клінічні прояви: ХГ і ТХ (автоімунний тиреоїдит), клінічними ознаками яких є тиреотоксикоз та гіпотиреоз відповідно. Найпоширеніший позатиреоїдний прояв ХГ — офтальмопатія Грейвса виникає внаслідок автоімунітету, що розвивається в ЩЗ та тканинах орбіти. ХГ і ТХ розглядаються як самостійні нозологічні одиниці. Водночас існуючі варіанти перебігу захворювань, при яких одночасно наявні ознаки як ТХ, так і ХГ, дещо послаблюють чітке розмежування цих автоімунних уражень ЩЗ. Початкова стадія обох АЗЩЗ здебільшого проявляється гіпертиреозом, яка при ТХ надалі змінюється на гіпотиреоз, а при ХГ може перейти в гіпотиреоз. Можливе поєднання ХГ та ТХ або конверсія одного захворювання в інше до того моменту, коли хвороба завершиться в тому чи іншому напрямку, може викликати труднощі диференціальної діагностики.

Незважаючи на різні функціональні стани — тиреотоксикоз і гіпотиреоз, ХГ та ТХ тісно пов'язані па-

тофізіологічно і мають подібні імуноопосередковані механізми — продукцію автоантитіл до антигенів ЩЗ і лімфоцитарну інфільтрацію ЩЗ. При ХГ втрата імунної толерантності до рТТГ та генерація TSAb є центральними, специфічними подіями в розвитку ХГ. У патогенезі ОГ роль рТТГ та TSAb менш чітко визначена. Особливе значення надається IGF-1R на орбітальних фібробластах. Антитіла до ТПО — це найпоширеніші антитиреоїдні автоантитіла, наявні у хворих на ТХ (приблизно в 90 %) і на ХГ (у 75 %). Високий рівень сироваткових антитіл до ТПО виявляється в активній фазі хронічного ТХ.

Патогенез ТХ в основному є результатом клітинно-опосередкованого імунітету, тоді як ХГ є результатом гуморального. Однак, як і при інших автоімунних порушеннях, при АЗЩЗ клітинний та гуморальний імунні механізми впливають один на одного. Більше того, при обох захворюваннях тиреоцити самі беруть участь у внутрішньотиреоїдному автоімунному процесі. У патогенезі АЗЩЗ значну роль відіграє взаємодія клітин вродженого (НК-клітини, PMN, nTreg тощо) й адаптивного (специфічного) імунітету (CD4⁺-, CD8⁺-лімфоцити, Treg тощо). Ключове значення в цій взаємодії належить продукції цитокінів як клітинами імунної системи, так і безпосередньо фолікулярними клітинами ЩЗ. Клінічний прояв автоімунного фенотипу в напрямку до ХГ або ТХ значною мірою залежить від балансу імунної відповіді, індукованої Th1 або Th2, APC та цитокінового профілю, який домінує в цей момент у паренхімі ЩЗ. Сучасне уявлення про патогенез АЗЩЗ полягає у відмові від традиційно спрощеного дихотомічного поділу Т-хелперів (CD4⁺) на Th1 та Th2 і зосередженні уваги на ролі Treg (CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺) та Th17 (CD4⁺IL-17⁺)-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів і APC, особливо DCs. Значний вплив на прогресування АЗЩЗ має дисбаланс між Th17-лімфоцитами, які підтримують автоімунну відповідь, та Treg, які відповідають за контроль автоімунного процесу. Збільшення Th17-лімфоцитів може відігравати важливішу роль у патогенезі ТХ, тоді як знижений вміст Treg може бути значно пов'язаний із розвитком ХГ. Причиною втрати імунної толерантності та розвитку автоімунного процесу в ЩЗ у нелікованих пацієнтів із ХГ та ТХ може бути значне зниження Breg-лімфоцитів ПК, які пригнічують імунні реакції на специфічні автоантигени, головним чином продукуючи IL-10, а також TGF- β , Fas-ліганд та експресуючи TRAIL. Недостатність Treg та Breg, що порушує імунологічну толерантність і викликає аномальну продукцію цитокінів, може спричинити ініціацію апоптозу. Апоптоз відіграє певну роль у патогенезі ТХ та ХГ, хоча механізми, які опосередковують ці процеси, є різними. Індукція апоптозу при ТХ призводить до руйнування тиреоцитів, тоді як апоптоз при ХГ — до пошкодження тиреоїдних інфільтруючих лімфоцитів. З патогенезом АЗЩЗ пов'язаний оксидативний стрес, накопичення ROS у тканинах, що призводить до апоптозу та структурних змін автоантигенів. Значний внесок у розвиток або прогресування АЗЩЗ вносять рекрутовані PMN-продуценти

ROS та NET. Дослідження механізмів імунопатогенезу АЗЩЗ, значення клітин вродженого й адаптивного імунітету, взаєморегуляції клітин відкриє перспективи для повнішого розуміння особливостей патофізіології АЗЩЗ та розробки нових імунотерапевтичних засобів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Giancchetti E, Delfino DV, Fierabracci A. NK cells in autoimmune diseases: Linking innate and adaptive immune responses. *Autoimmun Rev*. 2018 Feb;17(2):142-154. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.018.
- Ferlazzo G, Morandi B. Cross-Talks between Natural Killer Cells and Distinct Subsets of Dendritic Cells. *Front Immunol*. 2014 Apr 10;5:159. doi:10.3389/fimmu.2014.00159.
- Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2013 Jul;35(4):377-94. doi:10.1007/s00281-013-0374-8.
- Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2014 Sep;61(3):241-60. doi:10.1556/AMicr.61.2014.3.1.
- Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015 Mar;38(3):283-94. doi:10.1007/s40618-014-0214-2.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:82-90. doi:10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- Nakano A, Watanabe M, Iida T, et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2007 Jan;17(1):25-31. doi: 10.1089/thy.2006.0231.
- Schleinitz N, Vély F, Harlé JR, Vivier E. Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology*. 2010 Dec;131(4):451-8. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03360.x.
- Ben-Skowronek I, Szweczyk L, Kulik-Rechberger B, Korobowicz E. The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *World J Pediatr*. 2013 Aug;9(3):245-50. doi:10.1007/s12519-013-0398-0.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):391-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Zhang C, Tian Z. NK cell subsets in autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2017 Sep;83:22-30. doi:10.1016/j.jaut.2017.02.005.
- Brown MA, Hatfield JK. Mast Cells are Important Modifiers of Autoimmune Disease: With so Much Evidence, Why is There Still Controversy? *Front Immunol*. 2012 Jun 7;3:147. doi:10.3389/fimmu.2012.00147.
- Tomczyńska M, Saluk-Bijak J. The mutual cooperation of blood platelets and lymphocytes in the development of autoimmune thyroid diseases. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):17-24. doi:10.18388/abp.2017_2321.
- Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Aug;42:37-46. doi:10.1016/j.cytogfr.2018.08.001.
- Marca V, Giancchetti E, Fierabracci A. Type 1 Diabetes and Its Multi-Factorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 10;19(3):794. doi:10.3390/ijms19030794.
- Lee EK, Sunwoo JB. Natural Killer Cells and Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Jun;34(2):132-137. doi:10.3803/EnM.2019.34.2.132.
- Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M, et al. Immunological Drivers in Graves' Disease: NK Cells as a Master Switcher. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 17;11:406. doi:10.3389/fendo.2020.00406.
- Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):150-5. doi:10.5603/EP.2014.0021.
- Ząbczyńska M, Polak K, Kozłowska K, Sokołowski G, Pocheć E. The Contribution of IgG Glycosylation to Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) and Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) in Hashimoto's Thyroiditis: An in Vitro Model of Thyroid Autoimmunity. *Biomolecules*. 2020 Jan 22;10(2):171. doi:10.3390/biom10020171.
- Martin TC, Ilieva KM, Visconti A, et al. Dysregulated Antibody, Natural Killer Cell and Immune Mediator Profiles in Autoimmune Thyroid Diseases. *Cells*. 2020 Mar 9;9(3):665. doi:10.3390/cells9030665.
- Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity. *Semin Immunol*. 2016 Apr;28(2):159-73. doi:10.1016/j.smim.2016.03.004.
- Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):11. doi:10.1007/s13317-016-0083-0.
- Russo-Carbolante EM, Polizzello AC, Azzolini AE, Maciel LM, Lucisano-Valim YM. Neutrophils from Brazilian patients with Graves' disease: some biochemical and functional aspects. *Cell Biochem Funct*. 2005 Sep-Oct;23(5):297-306. doi:10.1002/cbf.1164.
- Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):80-7. doi:10.1159/000337976.
- Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Oct;41(2):190-7. doi:10.1007/s12016-010-8245-8.
- Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-267. doi:10.1210/er.2018-00066.
- Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 Oct;31(10):721-31. doi:10.1089/jir.2011.0049.
- Qin Q, Liu P, Liu L, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Dec;45(12):1202-8. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500168.
- Ben-Skowronek I, Szweczyk L, Ciechanek R, Korobowicz E. Interactions of lymphocytes, thyrocytes and fibroblasts in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(5):335-42. doi:10.1159/000331857.
- Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):975-9. doi: 10.1089/thy.2007.0208.
- Bossowski A, Harasymczuk J, Moniuszko A, Bossowska A, Hilczer M, Ratowski K. Cytometric evaluation of intracellular IFN-γ and IL-4 levels in thyroid follicular cells from patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res*. 2011 Sep 23;4:13. doi:10.1186/1756-6614-4-13.
- Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid

Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi:10.1210/er.2018-00163.

34. Akesson C, Uvebrant K, Oderup C, et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2010 Jul 1;161(1):48-56. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04114.x.

35. Wang Y, Yuan W, Guo H, Jiang Y. High frequency of activated NKp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity.* 2015 Jun;48(4):267-73. doi: 10.3109/08916934.2014.990629.

36. Kyritsi EM, Yiakoumis X, Pangalis GA, et al. High Frequency of Thyroid Disorders in Patients Presenting With Neutropenia to an Outpatient Hematology Clinic STROBE-Compliant Article. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jun;94(23):e886. doi:10.1097/MD.0000000000000886.

37. Guo H, Xu B, Yang X, et al. A high frequency of peripheral blood NKG2D+ NK and NKT cells in euthyroid patients with new onset hashimoto's thyroiditis--a pilot study. *Immunol Invest.* 2014;43(4):312-23. doi:10.3109/08820139.2013.854377.

38. Li C, Yuan J, Zhu YF, et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(1-2):245-252. doi: 10.1159/000452541.

39. Jiang TJ, Cao XL, Luan S, et al. Percentage and function of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with hyperthyroidism. *Mol Med Rep.* 2018 Feb;17(2):2137-2144. doi:10.3892/mmr.2017.8154.

40. Zhang Y, Lv G, Lou X, et al. NKG2A expression and impaired function of NK cells in patients with new onset of Graves' disease. *Int Immunopharmacol.* 2015 Jan;24(1):133-9. doi:10.1016/j.intimp.2014.09.020.

41. Zakharchenko TF, Gulevaty SV, Volynets IP. Comparative analysis of the activity of cells of innate immunity in patients with benign and malignant thyroid diseases after radioiodine therapy. *Mіжнародний ендокринологічний журнал.* 2019;15(3):210-216. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172106. (in Ukrainian).

42. Xiao F, Jiang Y, Wang X, et al. NETosis may play a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 Feb 1;11(2):537-547.

43. Harlin H, Hanson M, Johansson CC, et al. The CD16- CD56(bright) NK cell subset is resistant to reactive oxygen species produced by activated granulocytes and has higher antioxidative capacity than the CD16+ CD56(dim) subset. *J Immunol.* 2007 Oct 1;179(7):4513-9. doi:10.4049/jimmunol.179.7.4513.

44. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016 Oct;63(8):421-9. doi:10.1016/j.endonu.2016.04.003.

45. Bossowski A, Moniuszko M, Idzikowska E, et al. Decreased proportions of CD4+IL17+/CD4+CD25+CD127- and CD4+IL17+/CD4+CD25+CD127-FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2016 Aug;49(5):320-8. doi: 10.1080/08916934.2016.1183654.

46. Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, Smith TJ, Nielsen CH. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 2015 Apr;180(1):58-69. doi:10.1111/cei.12557.

47. Liu Y, Cui X, Wang S, et al. Elevated MicroRNA-326

Levels Regulate the IL-23/IL-23R/Th17 Cell Axis in Hashimoto's Thyroiditis by Targeting a Disintegrin and Metalloprotease 17. *Thyroid.* 2020 Sep;30(9):1327-1337. doi:10.1089/thy.2019.0552.

48. Van der Weerd K, Van Hagen PM, Schrijver B, et al. The peripheral blood compartment in patients with Graves' disease: activated T lymphocytes and increased transitional and pre-naïve mature B lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 2013 Nov;174(2):256-64. doi:10.1111/cei.12183.

49. Bossowski A, Grubczak K, Singh P, et al. Analysis of B regulatory cells with phenotype CD19+CD24hiCD27+IL-10+ and CD19+IL-10+ in the peripheral blood of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol.* 2015;14(Suppl 1):40.

50. Fallahi P, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Th1 Chemokines in Autoimmune Endocrine Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):dgz289. doi:10.1210/clinem/dgz289.

51. Kemp EH, Ajjan RA, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Nov;83(5):726-32. doi:10.1111/cen.12810.

52. Gu LQ, Jia HY, Zhao YJ, et al. Association studies of interleukin-8 gene in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Endocrine.* 2009 Dec;36(3):452-6. doi:10.1007/s12020-009-9240-9.

53. Sun L, Zhang X, Dai F, Shen J, Ren C, Zuo C, Zhang Q. Elevated interleukin-1β in peripheral blood mononuclear cells contributes to the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, especially of Hashimoto thyroiditis. *Endocr Res.* 2016 Aug;41(3):185-92. doi: 10.3109/07435800.2015.1124439.

54. Rapoport B, McLachlan SM. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4060-1. doi:10.1210/jc.2014-3011.

55. Guan LJ, Wang X, Meng S, et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine.* 2015 Apr;72(2):160-5. doi:10.1016/j.cyt.2014.11.005.

56. Sheremet MI. Apoptosis of blood lymphocytes in patients with autoimmune thyroiditis and its treatment. *Mіжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(3):252-257. doi:10.22141/2224-0721.14.3.2018.136421. (in Ukrainian).

57. Zdor VV. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(2):45-56. doi:10.14341/ket2017245-56. (in Russian).

58. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.

59. Yan YR, Gao XL, Zeng J, et al. The association between thyroid autoantibodies in serum and abnormal function and structure of the thyroid. *J Int Med Res.* 2015 Jun;43(3):412-23. doi:10.1177/0300060514562487.

60. Hu YM, Liu W, Lu GH. [Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves's disease and Hashimoto's hyperthyroidism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003 Jun 10;83(11):940-2. (in Chinese).

Отримано/Received 15.09.2020

Рецензовано/Revised 20.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.11.2020 ■

Information about authors

Zakharchenko Tamara, PhD, Department of epidemiology of endocrine diseases, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4394-8833>.

Viktor Kravchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Endocrine Disease Epidemiology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0867-2023>.

T.F. Zakharchenko, V.I. Kravchenko

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Peculiarities of innate and adaptive immunity
in the pathogenesis of thyroid autoimmune diseases.
Immunocorrection
(part 1)**

Abstract. The review deals with the role of innate and adaptive, local and systemic immunity, cellular and humoral factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD). The importance of lymphoid infiltration of the thyroid gland, cytokines and autoantibodies, the role of thyroid hormones as modulators of the immune response, trace elements and dysregulation of apoptosis in the development of AITD is considered. Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) have been shown to be closely pathophysiologically related and have similar immune-mediated mechanisms, such as the production of autoantibodies to thyroid antigens and lymphocytic infiltration of the thyroid gland. Loss of immune tolerance to thyroid peroxidase, thyroglobulin and thyroid-stimulating hormone autoantigens is the basis for the development of AITD. Emphasis is placed on the role of cytokines, which are produced

by both immune system cells and thyroid follicular cells. Imbalance between Th17 lymphocytes and regulatory T cells (Treg) has a significant effect on the progression of AITD. An increase in Th17 lymphocytes may play a more important role in the pathogenesis of HT, whereas a decrease in Treg may be strongly involved in GD. Insufficiency of Treg that impairs immunological tolerance and causes abnormal cytokine production can lead to the initiation of apoptosis, which plays a role in the pathogenesis of GD and HT. Induction of apoptosis by HT leads to destruction of thyrocytes, while apoptosis in GD cause damage to thyroid infiltrating lymphocytes.

Keywords: autoimmune thyroid diseases; NK cells; polymorphonuclear neutrophils; oxidative stress; Th17, Treg, Breg lymphocytes; cytokines; apoptosis; anti-thyroid antibodies; immunomodulatory effects; review

Захарченко Т.Ф., Кравченко В.И.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Особенности естественного и адаптивного иммунитета
в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.
Способы иммунокоррекции
(часть 1)**

Резюме. Представленный обзор посвящен роли естественного и адаптивного, локального и системного иммунитета, клеточных и гуморальных факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ). Рассмотрены значение лимфоидной инфильтрации щитовидной железы (ЩЖ), цитокинов и аутоантител, роль тиреоидных гормонов как модуляторов иммунного ответа, микроэлементов и нарушения регуляции апоптоза в развитии АЗЩЖ. Показано, что болезнь Грейвса (БГ) и тиреоидит Хашимото (ТХ) тесно связаны патофизиологически и имеют подобные иммуноопосредованные механизмы — продукция аутоантител к антигенам ЩЖ и лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ. Потеря иммунной толерантности к аутоантигенам ЩЖ тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и рецептору тиреотропного гормона является основой развития АЗЩЖ. Отмечается роль цитокинов, продуцируемых как клетками иммунной системы, так и непосредственно фолликулярными клетками ЩЖ.

Значительное влияние на прогрессирование АЗЩЖ имеет дисбаланс между Th17-лимфоцитами и регуляторными Т-клетками. Увеличение количества Th17-лимфоцитов может играть важную роль в патогенезе ТХ, тогда как пониженное содержание Treg может быть значительно связано с развитием БГ. Недостаточность Treg, которая нарушает иммунологическую толерантность и вызывает аномальную продукцию цитокинов, может вызвать инициацию апоптоза, который играет определенную роль в патогенезе БГ и ТХ. Индукция апоптоза при ТХ приводит к разрушению тироцитов, тогда как апоптоз при БГ приводит к повреждению тиреоидных инфильтрирующих лимфоцитов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы; NK-клетки; полиморфоядерные нейтрофилы; оксидативный стресс; Th17-, Treg-, Breg-лимфоциты; цитокины; апоптоз; анти тиреоидные антитела; иммуномодуляторные эффекты; обзор