

# Сучасний концепт участі тиреоїдних антигенів та цитокінів в імунопатогенезі аутоімунного тиреоїдиту. Огляд літератури



## Ф. В. Гладких

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології

імені С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків

Аутоімунні захворювання (АІЗ) щитоподібної залози (ЩЗ) — це опосередковані Т-клітинами органоспецифічні аутоімунні розлади, що виникають внаслідок зміненої відповіді імунної системи та характеризуються порушенням толерантності імунної системи до тканин ЩЗ [1]. До АІЗ ЩЗ належать хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото, маніфестація яких клінічно може виявлятися відповідно гіпертиреозом та гіпотиреозом. Однак є випадки, коли за наявності тиреоїдного аутоімунітету відсутні клінічні або біохімічні вияви гіпертиреозу та гіпотиреозу [2].

У загальній популяції жінки мають вищий ризик розвитку АІЗ ЩЗ, ніж чоловіки (відповідно 4—8 : 1) [3]. Менша поширеність АІЗ ЩЗ спостерігається в районах з дефіцитом йоду, тоді як надмірне споживання йоду пов'язане з більшою поширеністю АІЗ ЩЗ [4].

Етіологія АІЗ ЩЗ багатофакторна, а схильність до захворювання визначається поєднанням імунного механізму, генетичних чинників, чинників довкілля та конституційних чинників [5]. Вважають, що на частку генетичних чинників у розвитку АІЗ ЩЗ припадає близько 70 % [6]. До основних генів сприйнятливості до АІЗ ЩЗ, які були ідентифіковані та схарактеризовані, належать гени, що відповідають за лейкоцитарні антигени людини (human leukocyte

antigen (HLA)) II класу (class II, DR alpha (HLA-DR)) та гени, що не належать до головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex (MHC)): цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4)), CD40, протеїн тирозинфосфатази-22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22)), гени рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) тощо [7, 8].

До чинників ризику розвитку АІЗ ЩЗ належать зокрема дефіцит селену [9], вітаміну D [10], заліза [11], споживання глютену [12], стрес, як емоційний, так і психологічний (через вплив кортизолу на імунні клітини з подальшою імунною гіперактивністю) [5], куріння (відносний ризик гіпертиреозу Грейвса — ~2,0) [5], віруси (Т-клітинний лімфотропний вірус людини, вірус простого герпесу, краснухи, епідемічного паротиту, Епштейна-Барр, ентеровіруси, ретровіруси, парвовірус В19, SARS-CoV-2 тощо) [13], мікробіота кишечника [14], а також деякі лікарські засоби (препарати, що містять йодид, феназон, сульфазоксазол, аміодарон тощо) [4, 15].

Чинники довкілля впливають на виникнення АІЗ ЩЗ приблизно на 20 %, оскільки вони пов'язані з активацією вродженої імунної відповіді та розвитком АІЗ ЩЗ у сприйнятливих осіб [16]. Наприклад,

**Гладких Федір Володимирович**, доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна МОН України, старший наук. співр. відділу променевої патології та паліативної медицини ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», мол. наук. співр. відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. E-mail: [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

надмірна кількість йоду в довкіллі асоціюється із підвищеним розвитком АІЗ ЩЗ [17].

Усі форми тиреоїдного автоімунітету пов'язані з лімфоцитарним інфільтратом у ЩЗ. Ці лімфоцити відповідають переважно за генерацію автореактивності, опосередкованої Т-клітинами та В-клітинами. Лімфатичні вузли ЩЗ і кістковий мозок також можуть містити тиреоїдні автореактивні лімфоцити при АІЗ ЩЗ. Початкова автоімунна відповідь CD4<sup>+</sup>-Т-клітин, імовірно, посилює секрецію інтерферону- $\gamma$ , що призводить до посилення експресії молекул МНС II на тиреоцитах. Це спричиняє експансію автореактивних Т-клітин і характерну запальну реакцію. У міру прогресування захворювання тиреоцити стають мішенями для апоптозу, що призводить до гіпотиреозу [5].

**Мета статті** — узагальнити сучасні відомості про роль тиреоїдних антигенів та цитокінів у імунопатогенезі автоімунного тиреоїдиту.

Пошук публікацій, у яких наведено відомості про імунопатогенез автоімунного тиреоїдиту (АІТ), проведено у базах даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) за ключовими словами: автоімунні захворювання щитоподібної залози, АІТ, хвороба Грейвса, тиреоїдит Хашимото, автоімунний гіпертиреоз, автоімунний гіпотиреоз, цитокіни, антигени. На другому етапі вивчали резюме статей та вилучали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям залучення у вибірку, яка підлягала контент-аналізу (висвітлення сучасних відомостей щодо імунопатогенезу та підходів до лікування АІТ; відповідність досліджень принципам доказової медицини; повнотекстова індексація статті у наукометричній базі PubMed).

### КЛЮЧОВІ ТИРЕОЇДНІ АНТИГЕНИ ПРИ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Основною ознакою патогенезу АІЗ ЩЗ є активація як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді проти автоантигена [2]. Автоантитіла, спрямовані проти різних антигенів ЩЗ, сприяють розширенню автоімунної відповіді та відіграють функціональну роль, оскільки можуть індукувати секрецію тиреоїдних гормонів (таких як автоантитіла до рецептора ТТГ (thyrotropin receptor antibodies (TRAb)).

Основними тиреоїдними антигенами, які можуть індукувати опосередковану антитілом відповідь, є рецептор ТТГ (thyroid stimulating hormone receptor (TSHR)), тиреоглобулін (ТГ) і тиреоїдна пероксидаза (ТПО). Описано також два інших антигени — пендрин і симпортер Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS) (табл. 1) [2].

Тиреоглобулін — це глікопротеїн масою 660 кДа, що складається з двох ідентичних субодиниць по 330 кДа кожна. Він виділяється фолікулярними клітинами ЩЗ у просвіт фолікула та зберігається у вигляді колоїдної речовини у фолікулах залози. Кожна молекула ТГ містить близько 100 залишків тирозину, чверть з яких йодована. Ці залишки з'єднуються для трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4). Коли ТТГ стимулює клітини ЩЗ, ТГ зазнає ендоцитозу та гідролізу у лізосомах, вивільняючи Т3 та Т4. Точне розташування Т-клітинних і В-клітинних епітопів у ТГ невідоме. Автоантитіла до ТГ виявляють менш ніж у 60 % хворих на лімфоцитарний тиреоїдит і в 30 % пацієнтів із хворобою Грейвса. Вони поліклональні та переважно належать до класу імуноглобулінів (Ig) G із чотирма підкласами. ТТГ регулює експресію ТПО і ТГ на клітинній поверхні, змінюючи транскрипцію цих білків на рівні промотора гена. Ці ефекти імітуються автоантитілами (як блокувальними, так і стимулювальними) у сироватці крові пацієнтів із хворобою Грейвса [5].

Рецептор ТТГ є основним автоантигеном при хворобі Грейвса й атрофічному тиреоїдиті. Він розташований на базальній поверхні фолікулярних клітин ЩЗ. При хворобі Грейвса тиреотропні антитіла зв'язуються з рецептором і стимулюють клітини ЩЗ виробляти надмірну кількість тиреоїдних гормонів, що призводить до гіпертиреозу. У пацієнтів з атрофічним тиреоїдитом основним антитілом є ТТГ та його рецептор, що запобігає стимуляції клітин ЩЗ. Це спричиняє зниження вироблення гормонів ЩЗ, атрофію залози та зменшення клінічного стану гіпотиреозу [5].

Антитіла до ТПО є ключовим ферментом ЩЗ, який каталізує як реакцію йодування, так і реакцію сполучення для синтезу тиреоїдного гормону. Він пов'язаний з мембраною, міститься в цитоплазмі та у високій концентрації на апікальній поверхні мікроворсинок тиреоцитів. Має молекулярну масу від 100 до 105 кДа. Раніше був відомий як тиреоїдний мікросомальний антиген. ТПО каталізує йодування тирозинів у ТГ, який приєднує один або два атоми йоду з утворенням моноіодтирозину (МІТ) або дийодтирозину (ДІТ) відповідно, а також з'єднання залишків йодтирозину з утворенням Т3 і Т4, приєднаних до ТГ, тоді як подвійна оксидаза постачає

Таблиця 1

## Характеристика ключових тиреоїдних антигенів (адаптовано за [2, 18])

Характеристика	Тиреоглобулін	Рецептор ТТГ	Тиреоїдна пероксидаза	Пендрин	Na <sup>+</sup> /I-симпортер (NIS)
Білок	Йодований глікопротеїн	G-білковий рецептор	Гемопротейновий фермент	Гідрофобний трансмембранний глікопротеїн	Мембранний глікопротеїн
Амінокислоти	2748	743	933	780	643
Молекулярна маса, кДа	660	85	105—110	86	70—90
Локалізація епітопу	Переважаюча центральна ділянка та C-кінець	Переважаюча A-субодиниця	Переважаючий мієлопероксидазоподібний домен, меншою мірою комплемент-контролюючий білкоподібний домен	Апікальна мембрана тиреоцитів	Переважаюча екстра-мембранозні ділянки
Функція	Накопичення йоду та гормоногенез ЩЗ	Активізація сигнальних шляхів, які сприяють експресії генів, що контролюють ріст і диференціювання тиреоцитів, а також синтез тиреоїдних гормонів	Біосинтез тиреоїдних гормонів	Транспорт йоду в клітинах ЩЗ; опосередковує електронейтральний обмін хлориду на бікарбонат крізь плазматичну мембрану епітеліальних клітин	Поглинання йодиду клітинами
Розташування у хромосомі	8q24	14q31	2p25	7q22-31	19p12-13.2

перекис водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) для біосинтезу тиреоїдних гормонів (рис. 1) [18].

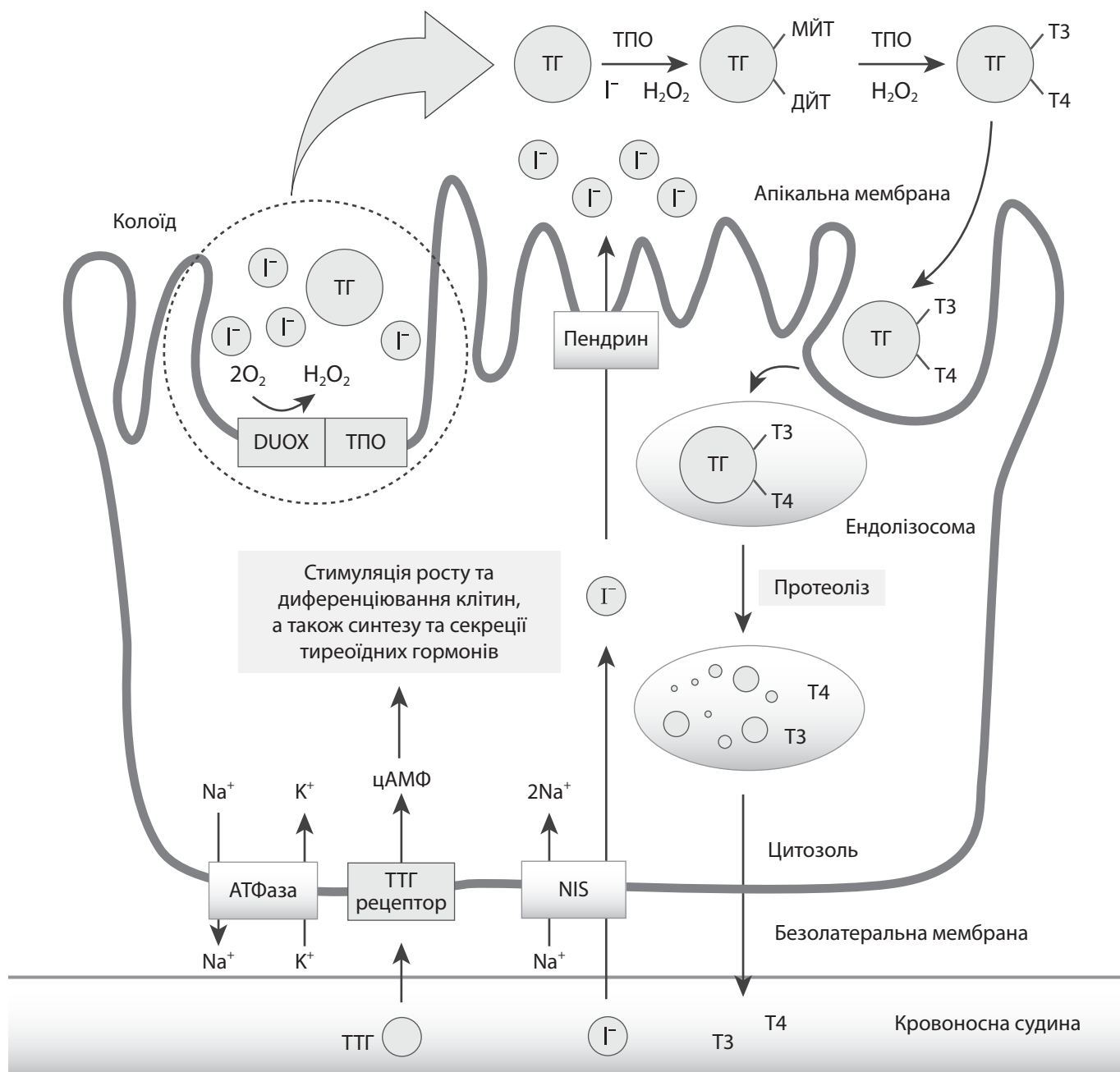
Вивільнення тиреоїдних гормонів потребує поглинання колоїдного матеріалу (ендоцитоз) для утворення внутрішньоклітинних ендосом, які зливаються з лізосомами, утворюючи ендолізосому (див. рис. 1). Тиреоїдні гормони, що вивільняються з каркаса ТГ, згодом секретуються в кровоносні судини. Зв'язування ТТГ або тиреоїдстимулювального антигена з рецептором ТТГ активує внутрішньоклітинну передачу сигналів опосередковано через цАМФ, що спричиняє ріст, диференціацію тиреоцитів, а також виробництво та вивільнення ТГ [18].

Автоантитіла до ТПО виявляють у понад 90 % пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом і хворобою Грейвса. Разом з антитілами до ТГ вони переважають при автоімунному гіпотиреозі. Антитіла до ТПО належать переважно до підкласів IgG1 та IgG4 [5]. Дослідження Н. Guan та співавт. [19] еутиреоїдних пацієнтів із вузлами ЩЗ показало, що наявність антитіл до ТПО або дифузна неоднорідність при ультразвуковому дослідженні мають високу специфічність (89,4

і 88,9 % відповідно), але помірну чутливість (63,9 та 49,1 %). Позитивна прогностична цінність антитіл до ТПО при гіпотиреозі становила лише 75 % [20].

Роль антитіл пендрину та NIS у патогенезі АІЗ ЩЗ суперечлива. Це свідчить, що ці антитіла наявні у деяких пацієнтів із зазначеною патологією, хоча їхнє клінічне значення в патогенезі АІЗ ЩЗ та функції ЩЗ не встановлено [2, 21]. Як відомо, NIS транспортує йони I<sup>-</sup> та Na<sup>+</sup> крізь базолатеральну плазматичну мембрану епітеліальних клітин ЩЗ, а пендрин бере участь в апікальному відтоці йодиду в колоїд фолікула залози (див. рис. 1) [18].

Автоімунні реакції при АІЗ ЩЗ являють собою два протилежні патогенетичні процеси та мають різні клінічні результати. При хворобі Грейвса активовані Т-клітини CD4<sup>+</sup> спонукають В-клітини виділяти тиреотропні імунoglobуліни проти рецептора ТТГ, що призводить до необмеженого вироблення гормонів ЩЗ і гіпертиреозу. При тиреоїдиті Хашимото самореактивні CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцити рекрутують В-клітини та CD8<sup>+</sup>-Т-клітини в ЩЗ. Прогресування захворювання призводить до загибелі клітин ЩЗ і гіпотиреозу.



ТГ — тиреоглобулін; ТПО — тиреоїдна пероксидаза; DUOX — подвійна оксидаза; МЙТ — монодотирозин; ДЙТ — дийодтирозин; NIS — симпортер йоду та натрію; ТТГ — тиреотропний гормон; Т<sub>3</sub> — трийодтиронін; Т<sub>4</sub> — тироксин

Рис. 1. Локалізація та фізіологічна функція тиреоїдних антигенів у тиреоцитах [18]

Як автоантитіла, так і тиреоїдні специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити вважають відповідальними за автоімунне виснаження тиреоцитів (рис. 2) [22].

Ключовим етапом розвитку АІЗ ЩЗ є накопичення в ЩЗ клітин, що експресують молекули МНС II класу. Інфільтрація ЩЗ зазначеними клітинами (зокрема дендритними клітинами та макрофагами) може бути спричинена запаленням у результаті вірусної чи

бактеріальної інфекції або впливу токсинів на клітини ЩЗ. Крім того, фолікулярні клітини ЩЗ пацієнтів з АІЗ ЩЗ аномально експресують індуквані інтерфероном- $\gamma$  молекули МНС класу II, що зумовлює презентацію тиреоїдних автоантигенів, спричиняючи активацію Т-клітин [18, 23]. При поширеному тиреоїдиті ЩЗ інфільтрована В-клітинами (на якій припадає близько 50% інфільтрованих імунних

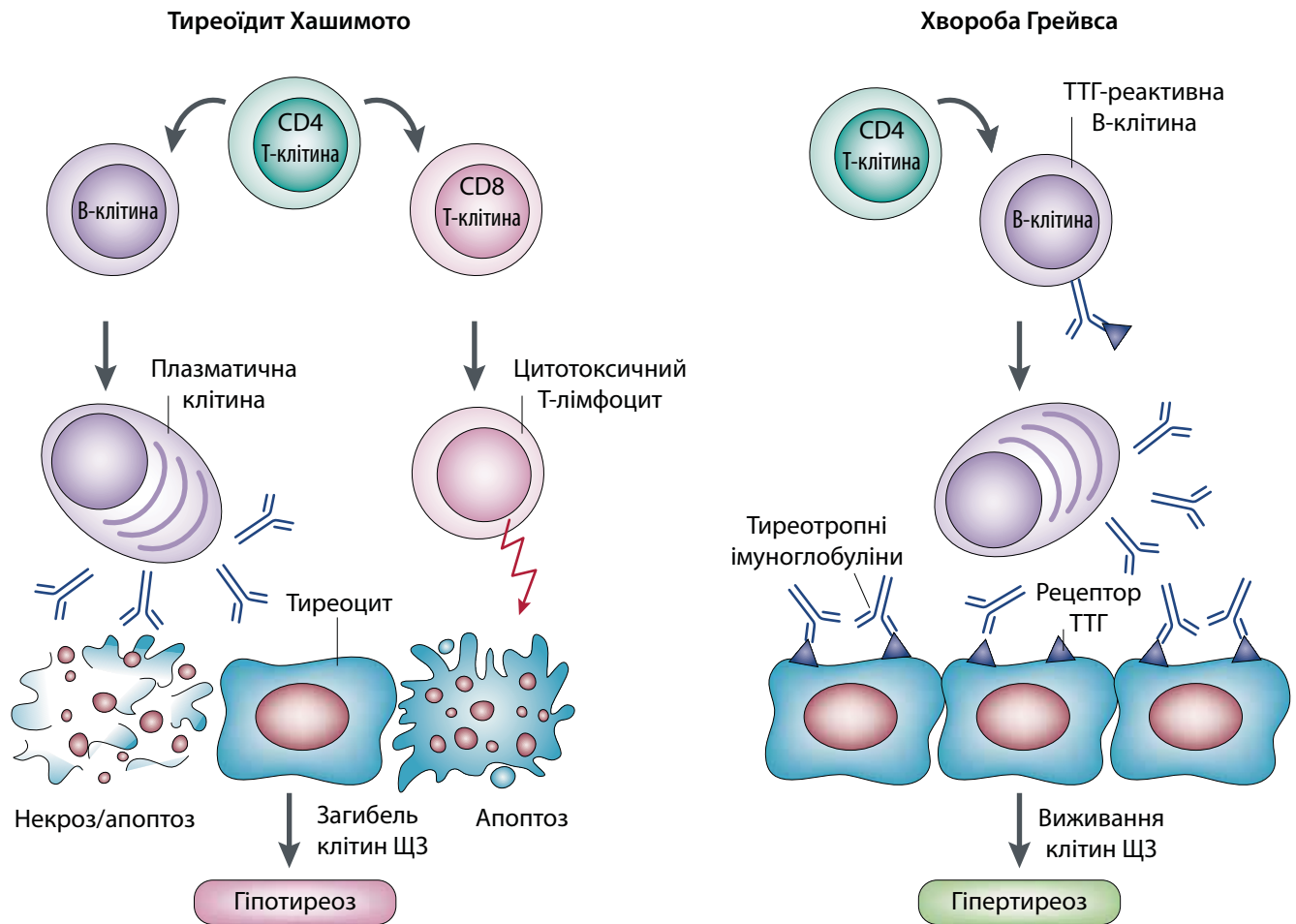


Рис. 2. Патогенез аутоімунних захворювань щитоподібної залози [22]

клітин), а також цитотоксичними Т-лімфоцитами та CD4<sup>+</sup>-клітинами [24]. Така взаємодія спричиняє активацію CD4<sup>+</sup>-Т клітин, які диференціюються в регуляторні Т-лімфоцити (T-reg) і Т-хелпери (Th), зокрема Th1, Th2 та Th17 [18, 23].

### РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ІМУНОПАТОГЕНЕЗІ ХВОРОБИ ГРЕЙВСА

Хвороба Грейвса є найпоширенішою причиною гіпертиреозу (у 60—80% випадків) [25]. Хворобу Грейвса спричиняє тиреотропний Іg, також відомий як тиреотропне антитіло (антитіло проти рецептора ТТГ). В-лімфоцити переважно синтезують тиреотропний Іg у клітинах ЩЗ, але він також може синтезуватися в лімфатичних вузлах і кістковому мозку. В-лімфоцити стимулюються Т-лімфоцитами, які сенсibiliзуються антигеном у ЩЗ. Тиреотропний Іg зв'язується з рецептором ТТГ на мембрані клітин ЩЗ і стимулює дію ТТГ. Він активує як синтез гормонів ЩЗ, так і ріст залози, спричиняючи гіпертиреоз і тиреомегалію [25].

На відміну від гіпотиреозу при хворобі Хашимото при хворобі Грейвса не існує компенсаторного механізму для запобігання гіпертиреозу. Тиреостимулювальні антитіла, які активують рецептор ТТГ, є потужними антитілами та можуть спричинити гіпертиреоз на ранній стадії імунної відповіді. У разі відносно гострого початку захворювання концентрації тиреостимулювальних антитіл значно нижчі, ніж антитіл до ТПО або тиреоглобуліну [23].

S. M. Ferrari та співавт. [8] вказують на підвищення рівня різних цитокінів, що циркулюють, при аутоімунному тиреотоксикозі. Цей процес може бути результатом хронічних ефектів надлишку гормонів ЩЗ. Під час гіпертиреозу інфільтрація ЩЗ Th1/Th2, Th17 і T-reg супроводжується утворенням низки цитокінів та хемокінів, які відіграють важливу роль у патогенезі хвороби Грейвса.

Цитокіни — це невеликі білки (~5—20 кДа), які мають важливе значення для клітинної сигналізації. До них належать інтерлейкіни (ІЛ), хемокіни,

## Роль цитокінів/хемокінів у патогенезі хвороби Грейвса (адаптовано за [8])

Цитокін	Дослідження <i>in vivo</i>	Дослідження <i>in vitro</i>
CXCL10	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Важлива роль у рекрутуванні запальних клітин та посиленні запалення при АІЗ ЩЗ [30]</li> <li>2. Високі рівні в сироватці крові у пацієнтів із рецидивним гіпертиреозом та вперше діагностованих [31]</li> <li>3. Високий рівень у сироватці крові пацієнтів із хворобою Грейвса [32]</li> <li>4. Різні патерни експресії хемокінів при захворюваннях ЩЗ [33]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фолікулярні клітини ЩЗ є важливим джерелом CXCL10, який може опосередковувати залучення активованих лімфоцитів CXCR3+ до ЩЗ при АІЗ [34]</li> <li>2. При стимуляції Th1 інтерфероном-<math>\gamma</math> тиреоцити беруть участь в індукції та підтримці запалення шляхом вивільнення CXCL10. PPAR-<math>\gamma</math> (Peroxisome proliferator activated receptor gamma) пригнічує цей ефект [35]</li> <li>3. Активація PPAR-<math>\alpha</math> інгібувала секрецію CXCL10 клітинами ЩЗ [36]</li> </ol>
CXCL9	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Важлива роль у рекрутуванні запальних клітин та посиленні запалення при АІЗ ЩЗ [30]</li> <li>2. Різні патерни експресії хемокінів при захворюваннях ЩЗ [33]</li> <li>3. Асоціація рівня сироваткових хемокінів з активною фазою хвороби Грейвса [37]</li> <li>4. Зв'язок між невиліковністю хвороби Грейвса та генотипом MIG rs2276886 [38]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фолікулярні клітини ЩЗ є важливим джерелом CXCL9, який може опосередковувати залучення активованих лімфоцитів CXCR3+ до ЩЗ при АІЗ [34]</li> <li>2. При стимуляції цитокіном Th1 інтерфероном-<math>\gamma</math> тиреоцити беруть участь в індукції та підтримці запалення шляхом вивільнення CXCL9. PPAR-<math>\gamma</math> пригнічує цей ефект [35]</li> <li>3. Активація PPAR-<math>\alpha</math> відіграла інгібіторну роль у секреції CXCL9 клітинами ЩЗ [36]</li> </ol>
CXCL11	Асоціація рівня сироваткових хемокінів з активною фазою хвороби Грейвса [37]	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При стимуляції цитокіном Th1 інтерфероном-<math>\gamma</math> тиреоцити беруть участь в індукції та підтримці запалення шляхом вивільнення CXCL11; PPAR-<math>\gamma</math> пригнічує цей ефект [35]</li> <li>2. Активація PPAR-<math>\alpha</math> інгібувала секрецію CXCL11 клітинами ЩЗ [35]</li> </ol>
CCL2	Різні патерни експресії хемокінів при захворюваннях ЩЗ [33]	
CCL5	Різні патерни експресії хемокінів при захворюваннях ЩЗ [33]	
ІЛ-37	Рівень мРНК ІЛ-37 підвищений у пацієнтів із хворобою Грейвса порівняно з пацієнтами з неактивним захворюванням або здоровими особами [39]	У мононуклеарах периферичної крові при хворобі Грейвса ІЛ-37 інгібував продукцію ІЛ-6, ІЛ-17 і ФНП- $\alpha$ [39]
ІЛ-21	Підвищена концентрація ІЛ-21 у сироватці крові нелікованих пацієнтів із хворобою Грейвса [40]	ІЛ-21 міг брати участь у патогенезі захворювання, оскільки експресія ІЛ-21 та ІЛ-21R посилювалася в мононуклеарах периферичної крові пацієнтів із хворобою Грейвса [40]
CCL21	Клінічна кореляція між хворобою Грейвса та концентрацією CCL21 у плазмі [41]	
ІЛ-23	Ген ІЛ-23А може бути маркером генетичного ризику в китайській популяції [42]	
ІЛ-6	Сильний зв'язок між поліморфізмом ІЛ-6 — 174 G/C та ризиком хвороби Грейвса [43]	
ФНП- $\alpha$	Промотор SNP (several single nucleotide polymorphisms) rs1800629 у гені ФНП- $\alpha$ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хвороби Грейвса [44]	

інтерферони, фактор некрозу пухлин (ФНП) та лімфокіни, але не фактори росту чи гормони. Цитокини діють через рецептори та модулюють баланс між гуморальною й клітинною імунними відповідями [8]. Хемокіни (хемотаксичні цитокини) — це сімейство невеликих цитокинів або сигнальних білків, які виділяються клітинами, назва яких походить від їхньої здатності індукувати спрямований хемотаксис у найближчих чутливих клітинах. Хемокіни мають масу 8—10 кДа, містять по 4 залишки цистеїну та класифіковані на 4 основні підродино: 1) CXС, 2) СС, 3) CX3С (А/В), 4) ХС [8, 26]. Лімфоцити Th1, рекрутовані в запалену тканину ЩЗ, продукують цитокини (інтерферон- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$ ), та хемокіни створюють зворотній зв'язок, оскільки клітини Th1 залучаються в тканини хемокінами, зокрема CXCL9 (chemokine (C-X-C motif) ligand), CXCL10 і CXCL11 (табл. 2) [27], тому високий рівень хемокінів Th1 у сироватці та тканинах характерний для АІЗ ЩЗ, зокрема при хворобі Грейвса [28, 29].

### ІМУНОЛОГІЧНЕ ПІДҐРУНТЯ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Запропоновано три механізми виснаження тиреоцитів при тиреоїдиті Хашимото:

1) автоантитіла, депоновані у вигляді імунних комплексів на базальних мембранах фолікулів, можуть активувати комплемент та опосередковувати некроз тиреоцитів;

2) після взаємодії Т-клітинного рецептора/пептиду з головним комплексом гістосумісності цитотоксичні Т-лімфоцити можуть знищувати цільові тиреоцити через вивільнення гранул, які містять перфорин і гранзим В;

3) автокринні або паракринні взаємодії між рецепторами «смерті» та їхніми лігандами можуть призвести до апоптозу тиреоцитів [22]. Інфільтровані Т-клітини можуть бути знищені тиреоцитами при тиреоїдиті Хашимото. Активовані Т-лімфоцити при АІТ надзвичайно чутливі до стимуляції CD95 та, імовірно, гинуть після взаємодії з тиреоцитами, що експресують CD178. Однак, оскільки тиреоцити при тиреоїдиті Хашимото набувають чутливості до стимуляції CD95, вони також можуть загинути через апоптоз [22].

При АІТ антигенпрезентувальна клітина активує CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцити, які запускають їхню диференціацію в Т-хелпери (Th1, Th2 і Th17). Th1-лімфоцити, що секретують переважно ІЛ-12, ФНП- $\alpha$  та інтерферон- $\gamma$ , активують цитотоксичні Т-лімфоцити й макрофаги, які руйнують фолікулярні клітини ЩЗ. Цитокини, що вивільняються Th1, активують цитотоксичні

Т-лімфоцити, запускаючи апоптоз тиреоцитів, індукований цитотоксинами (перфорин, гранзими та гранулізин) або взаємодією «Fas–Fas-ліганд», адже ЩЗ пацієнтів із гіпотиреозом експресує високі рівні Fas на поверхні фолікулярних клітин [18]. Активовані цитотоксичні Т-лімфоцити експресують Fas-ліганд, який взаємодіє з Fas на тиреоцитах, запускаючи проапоптотичний сигнальний каскад.

Клітини Th2 стимулюють В-клітини, що призводить до утворення плазматичних клітин, які виробляють антитіла проти автоантигенів ЩЗ, які зв'язують автоантигени ЩЗ та індукують апоптоз тиреоцитів (опосередкований антитілозалежною цитотоксичністю або активацією комплементу). Прозапальні лімфоцити Th17 секретують ІЛ-17, який стимулює макрофаги, фібробласти та епітеліальні клітини для вироблення цитокинів шляхом апоптозу тиреоцитів. Супресивна дія Т-регуляторних лімфоцитів ослаблюється при АІЗ ЩЗ, запобігаючи протидії прозапальній активності Th17 [18, 24, 45]. У пацієнтів з АІТ імунні відповіді на ТПО та/або ТГ наявні протягом багатьох років і досягають високого рівня, а ТТГ підтримує резерв ЩЗ [23].

### ВИСНОВКИ

Схильність до АІЗ ЩЗ визначається поєднанням імунного механізму, генетичних чинників, чинників довкілля та конституційних чинників. Усі форми тиреоїдного автоімунітету пов'язані з лімфоцитарним інфільтратом у ЩЗ, а основними тиреоїдними антигенами є рецептор ТТГ, тиреоглобулін, тиреоїдна пероксидаза, пендрин і NIS. При АІЗ ЩЗ інфільтрація ЩЗ Th1/Th2, Th17 і T-reg супроводжується утворенням низки цитокинів та хемокінів, які відіграють важливу роль у патогенезі як хвороби Грейвса, так і АІТ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАМН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (номер державної реєстрації 0121U113328).

**Перспективи подальших досліджень.** Результати патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження участі тиреоїдних антигенів та цитокинів в імунопатогенезі автоімунного тиреоїдиту.

**Конфлікту інтересів немає.**

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, et al. Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 17;12:750380. doi: 10.3389/fphar.2021.750380. PMID: 34867359; PMCID: PMC8635786.
- Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*. 2023 Mar 16;12(6):918. https://doi.org/10.3390/cells12060918. PMID: 36980259; PMCID: PMC10047067.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016. Epub 2014 Oct 25. PMID: 25461470.
- Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 20;8:50. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050. PMID: 28373861; PMCID: PMC5357628.
- Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol*. 2013 Jun 26;2013:509764. https://doi.org/10.1155/2013/509764. PMID: 23878745; PMCID: PMC3710642.
- Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):457-64. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x. PMID: 22168537.
- Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):697-725. https://doi.org/10.1210/er.2008-0015. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18776148; PMCID: PMC2583387.
- Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, et al. Chemokines in hyperthyroidism. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 May 17;16:100196. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100196. Erratum in: *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Dec 17;23:100246. PMID: 31193493; PMCID: PMC6536457.
- Benvenega S, Ferrari SM, Elia G, et al. Nutraceuticals in Thyroidology: A Review of in Vitro, and in Vivo Animal Studies. *Nutrients*. 2020 May 8;12(5):1337. doi: 10.3390/nu12051337. PMID: 32397091; PMCID: PMC7285044.
- Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Mar;59(3):499-505. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29388046.
- Zhang HY, Teng XC, Shan ZY, et al. Association between iron deficiency and prevalence of thyroid autoimmunity in pregnant and non-pregnant women of childbearing age: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 20;132(18):2143-2149. doi: 10.1097/CM9.0000000000000409. PMID: 31193493; PMCID: PMC6536457.
- Pankiv V, Koval S, Pankiv I, Misnichenko O. Vitamin D status in outpatients attending the center of endocrinology. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;78(4):50-6. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.4.07.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009 Jan 12;6:5. https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5. PMID: 19138419; PMCID: PMC2654877.
- Gong B, Wang C, Meng F, Wang H, Song B, Yang Y, Shan Z. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 17;12:774362. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.774362.
- Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*. 2015 May;30(4):179-85. https://doi.org/10.1177/0885066613503278. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24067547.
- Benvenega S, Antonelli A, Vita R. Thyroid nodules and thyroid autoimmunity in the context of environmental pollution. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Dec;16(4):319-40. https://doi.org/10.1007/s11154-016-9327-6. PMID: 26825072.
- Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul 21;15(7):12895-912. doi: 10.3390/ijms150712895. PMID: 25050783; PMCID: PMC4139880.
- Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E, Piekiełko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210024. https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0024. PMID: 34981746; PMCID: PMC9142813.
- Guan H, de Moraes NS, Stuart J, Ahmadi S, Marqusee E, Kim MI, Alexander EK. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov;181(5):539-544. doi: 10.1530/EJE-19-0424. PMID: 31536967.
- Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):883-90. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMCID: PMC8049926.
- Eleftheriadou AM, Mehl S, Renko K, Kasim RH, Schaefer JA, Minich WB, Schomburg L. Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):571-580. doi: 10.1530/EJE-20-0566. PMID: 33055303.
- Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2002 Mar;2(3):195-204. https://doi.org/10.1038/nri750. PMID: 11913070.
- McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev*. 2014 Feb;35(1):59-105. https://doi.org/10.1210/er.2013-1055. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24091783; PMCID: PMC3895862.
- Wiersinga WM. Hashimoto's thyroiditis. In *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Eds Vitti P, Hegedüs L. Cham: Springer International Publishing; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1.
- Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. 2023 Jun 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 28846288.
- Smit MJ, Verdijk P, van der Raaij-Helmer EM, et al. CXCR3-mediated chemotaxis of human T cells is regulated by a Gi- and phospholipase C-dependent pathway and not via activation of MEK/p44/p42 MAPK nor Akt/PI-3 kinase. *Blood*. 2003 Sep 15;102(6):1959-65. doi: 10.1182/blood-2002-12-3945. Epub 2003 May 15. PMID: 12750173.
- Liu C, Papewalis C, Domberg J, Scherbaum WA, Schott M. Chemokines and autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 2008 Jun;40(6):361-8. https://doi.org/10.1055/s-2008-1073153. Epub 2008 Apr 16.
- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016. Epub 2014 Oct 25.



29. Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, et al. Circulating chemokine (CXC motif) ligand (CXCL9) is increased in aggressive chronic autoimmune thyroiditis, in association with CXCL10. *Cytokine*. 2011 Aug;55(2):288-93. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.022>. Epub 2011 May 20. PMID: 21601475.
30. Romagnani P, Rotondi M, Lazzeri E, et al. Expression of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 in the thyroid and increased levels of IP-10/CXCL10 in the serum of patients with recent-onset Graves' disease. *Am J Pathol*. 2002 Jul;161(1):195-206. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64171-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64171-5).
31. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Increase of interferon-gamma-inducible CXC chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease, and modulation by methimazole therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Feb;64(2):189-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02447.x>. PMID: 16430719.
32. Antonelli A, Rotondi M, Ferrari SM, et al. Interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 involvement in Graves' ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):614-20. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1689>. Epub 2005 Nov 22. PMID: 16303841.
33. Domberg J, Liu C, Papewalis C, et al. Circulating chemokines in patients with autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 2008 Jun;40(6):416-21. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1073151>. Epub 2008 Apr 14. Erratum in: *Horm Metab Res*. 2008 Jun;40(6):433. Chao, L [corrected to Liu, C]. PMID: 18415893.
34. García-López MA, Sancho D, Sánchez-Madrid F, Marazuela M. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3+ lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):5008-16. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7953>. PMID: 11600578.
35. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, et al. Monokine induced by interferon gamma (IFN $\gamma$ ) (CXCL9) and IFN $\gamma$  inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1803-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2450>. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19276231.
36. Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists modulate Th1 and Th2 chemokine secretion in normal thyrocytes and Graves' disease. *Exp Cell Res*. 2011 Jul 1;317(11):1527-33. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.04.007>. Epub 2011 Apr 30. PMID: 21565188.
37. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Ferrannini E, Fallahi P. Increase of interferon- $\gamma$  inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active Graves' disease and modulation by methimazole therapy. *Thyroid*. 2013 Nov;23(11):1461-9. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0485>. Epub 2013 Sep 25. PMID: 23721189.
38. Akahane M, Watanabe M, Inoue N, et al. Association of the polymorphisms of chemokine genes (IL8, RANTES, MIG, IP10, MCP1 and IL16) with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2016 Aug;49(5):312-9. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1134507>. Epub 2016 May 31. PMID: 27245471.
39. Li Y, Wang Z, Yu T, et al. Increased expression of IL-37 in patients with Graves' disease and its contribution to suppression of proinflammatory cytokines production in peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107183>.
40. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.005>. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25647271.
41. Qi Y, Li X, Zhang Q, et al. Increased chemokine (C-C motif) ligand 21 expression and its correlation with osteopontin in Graves' disease. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):123-9. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0552-7>. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25771884.
42. Jia H, Tao F, Liu C, et al. Both interleukin-23A polymorphism and serum interleukin-23 expression are associated with Graves' disease risk. *Cell Immunol*. 2015 Mar;294(1):39-43. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.015>. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25670394.
43. Imani D, Rezaei R, Razi B, Alizadeh S, Mahmoudi M. Association between IL6-174 G/C polymorphism and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Med Iran*. 2017 Nov;55(11):665-71. PMID: 29307154.
44. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Mar 21;38(2):BSR20180143. <https://doi.org/10.1042/BSR20180143>. PMID: 29440561; PMCID: PMC5861325.
45. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017 May 9;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>. PMID: 28536577; PMCID: PMC5422478.

## РЕЗЮМЕ

Автоімунні захворювання (АІЗ) щитоподібної залози (ЩЗ) — це опосередковані Т-клітинами органоспецифічні автоімунні розлади, що виникають внаслідок зміненої відповіді імунної системи та характеризуються порушенням толерантності імунної системи до тканини ЩЗ.

**Мета роботи** — узагальнити сучасні відомості про роль тиреоїдних антигенів і цитокінів в імунопатогенезі автоімунного тиреоїдиту.

Пошук публікацій, у яких наведено відомості про імунопатогенез автоімунного тиреоїдиту, проведено у базах даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar.

Основними тиреоїдними антигенами, які можуть індукувати опосередковану антитілом відповідь, є рецептор тиреотропного гормону, тиреоглобулін і тиреоїдна пероксидаза. Описано також такі антигени, як пендрин та симпортер Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. Автоімунні реакції при АІЗ ЩЗ являють собою два протилежні патогенетичні процеси з різними клінічними виявами. При хворобі Грейвса активовані Т-клітини CD4<sup>+</sup> спонукають В-клітини виділяти тиреотропні імуноглобуліни проти рецептора тиреотропного гормону, що призводить до необмеженого вироблення гормонів ЩЗ і гіпертиреозу. При тиреоїдиті

Хашимото самореактивні CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцити рекрутують В-клітини та CD8<sup>+</sup>-Т-клітини у ЩЗ. Прогресування захворювання призводить до загибелі клітин ЩЗ і гіпотиреозу. Як аутоантитіла, так і тиреоїдні специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити, вважають відповідальними за аутоімунне виснаження тиреоцитів.

Схильність до АІЗ ЩЗ визначається поєднанням імунного механізму, генетичних чинників, чинників довкілля та конституційних чинників. Усі форми тиреоїдного аутоімунітету пов'язані з лімфоцитарним інфільтратом у ЩЗ. При АІЗ ЩЗ інфільтрація ЩЗ Th1/Th2, Th17 і T-reg супроводжується утворенням низки цитокінів та хемокінів, які відіграють важливу роль у патогенезі як хвороби Грейвса, так і аутоімунного тиреоїдиту.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, аутоімунні захворювання, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Грейвса, цитокіни, антигени.

## ABSTRACT

### The modern concept of participation of thyroid antigens and cytokines in the immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis

**F. V. Hladkykh**

*V. N. Karazin Kharkiv National University  
SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology  
and Oncology of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine  
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv*

Autoimmune diseases (AIDs) of the thyroid gland are organ-specific autoimmune disorders mediated by T cells, they arise because of the altered immune system response and characterized by impaired tolerance of the immune system to thyroid tissues.

**Objective** — to summarize current knowledge about the role of thyroid antigens and cytokines in the immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis.

The search has been performed using the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases, to select publications that have information on the immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis.

The main thyroid antigens that can induce an antibody-mediated response are the thyrotropin-stimulating hormone (TSH) receptor, thyroglobulin, and thyroid peroxidase. The description is given also for such antigens as pendrin and Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. Autoimmune reactions in thyroid AIDs represent two opposite pathogenetic processes and clinical results. In Graves' disease, activated CD4<sup>+</sup> T cells induce B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins against the TSH receptor, leading to unrestricted thyroid hormone production and hyperthyroidism. In Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4<sup>+</sup> T lymphocytes recruit B cells and CD8<sup>+</sup> T cells to the thyroid. Progression of the disease leads to the death of thyroid cells and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes are thought to be responsible for autoimmune thyrocyte depletion.

Propensity to thyroid AIDs is determined by a combination of the immune mechanism, genetics, environmental factors, and constitutional factors. All forms of thyroid autoimmunity are associated with a lymphocytic infiltrate in the thyroid gland. During AIDs-TG, Th1/Th2, Th17 and T-reg infiltration is accompanied by the formation of several cytokines and chemokines, which play an important role in the pathogenesis of both Graves' disease and autoimmune thyroiditis.

**Keywords:** thyroid, autoimmune diseases, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, cytokines, antigens.

*Дата надходження до редакції 25.09.2023 р.*

*Дата рецензування 27.11.2023 р.*

*Дата підписання статті до друку 30.11.2023 р.*